UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 80

INTÉRÊT DU DOSAGE des Glycuronidates Butylosolubles (G. B. S.) et du Prégnandiol Glycuronique (P. G.) au cours de l'état gravido-puerpéral

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 27 février 1953

PAR

Paul CORRÉA

Diplômé de Médecine tropicale

Né le 27 décembre 1925, à ZIGUINCHOR (Sénégal)

Examinateurs de la Thèse

MM. **RIVIÈRE**, professeur ..... *Président.*

MAGENDIE, professeur .....

MAHON, agrégé ..... *Juges.*

CHASTRUSSE, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LESBATS
16, RUE JULES-GUESDE

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 80

INTÉRÊT DU DOSAGE des Glycuronidates Butylosolubles (G. B. S.) et du Prégnandiol Glycuronique (P. G.) au cours de l'état gravido-puerpéral

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 27 février 1953

PAR

Paul CORRÉA

Diplômé de Médecine tropicale

Né le 27 décembre 1925, à ZIGUINCHOR (Sénégal)

Examinateurs de la Thèse

MM. RIVIÈRE, professeur ..... *Président.*

MAGENDIE, professeur ..... *Juges.*

MAHON, agrégé ..... *Juges.*

CHASTRUSSE, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE LESBATS
16, RUE JULES-GUESDE

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, L. CHELLE.
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : R. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MARCHEBOEUF, DUPERIE, CHELLE, CRUCHET

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX. BROUSTET.	Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Clinique chirurgicale	PAPIN. MASSÉ.	Médecine expérimentale	SARIC.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clinique optalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Clin. chir. infantile et orthop..	POUYANNE.
Anat. path. et microscopie clin.	DE GRAILLY.	Clin. des maladies infectieuses.	AUBERTIN.
Anatomie	DUFOUR.	Chimie biologique et médicale.	TAYEAU.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Physique médicale et pharmac.	PIFFAULT.
Hygiène et tuberculose	PIECHAUD.	Méd. col. et Cl. des mal. exot.	BONNIN.
Méd. légale et méd. du travail.	DERVILLEE.	Clin. des mal. cutan. et syph.	JOULIA.
Electorad. et clin. d'élect. méd.	REBOUL.	Clin. des mal. des voies urin..	DARGET.
Chimie	MESNARD.	Clin. des mal. nerv. et ment...	DELMAS-MARSALET.
Matière médicale	GOLSE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie ..	PORTMANN.
Pharmacie	VITTE.	Toxicologie et hygiène appliq..	CASTAGNOU.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
		Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Pharmacie (2e Section)	MARSQUELIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	N... DUBARRY. J. TRAISSAC. BERGOUIGNAN LENG-LEVY.	Ophtalmologie	BESSIERE.
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
		Dermatologie et syphiligraphie.	LE COULANT.
		Histologie	N...
Chirurgie générale	N... LAUMONIER. CHAVANNAZ.	Pédiatrie et puériculture	VERGER.
		Méd. légale et méd. du travail.	L'EPEE.
Chimie biologique	N...	Electro-radiologie	LACHAPELE.
Obstétrique	MAHON. CHASTRUSSE.	Odonto-stomatologie	N...
		Urologie	LANGE.

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	N...	Pharmacie galénique	MESNARD.
Accouchements	CHASTRUSSE.	Organographie et physiol. végét.	TEMPERE.
Puériculture	VERGER.	Chimie biologique	NEUZIL.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI. COUSTOU.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER. VILLAR.
Anatomie	RIGAUD.	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Chimie minérale	BABIN.	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.
Cryptogamie	LAUBIE.	Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considerées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON VENERE PERE

A MA MERE ET A TOUTE MA FAMILLE

A MA FEMME ET A MA FILLE

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Docteur J.-L. JAUBERT

Chef de Clinique Obstétricale,
chargé de la direction du Laboratoire.

Dont les conseils, l'amitié toujours prête à se concrétiser, nous ont aplani bien des difficultés. Qu'il en soit ici remercié.

A Mesdemoiselles M.-T. PIECHAUD et Françoise BELIARD

Laborantines dévouées.

Leur collaboration nous a été très précieuse. Nous les en remercions bien sincèrement.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

En témoignage de notre gratitude

A Monsieur le Professeur Agrégé CHASTRUSSE

Assistant des Hôpitaux.

Dont l'enseignement rigoureux nous a été particulièrement utile, qu'il veuille trouver ici l'assurance de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé MAHON

Accoucheur des Hôpitaux.
Officier d'Académie.

En témoignage de reconnaissance pour sa bienveillance et les précieux conseils qu'il nous a toujours prodigués.

A Monsieur le Professeur MAGENDIE

Professeur de Clinique Gynécologique.
Chirurgien des Hôpitaux.
Chevalier de la Légion d'Honneur.
Croix de Guerre.

Nous fûmes très sensible à l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé dans son service. Bien sincères et respectueux remerciements.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. RIVIERE

Professeur de Clinique Obstétricale.
Officier de la Légion d'Honneur.
Croix de Guerre.
Officier de l'Instruction publique.

Mon Cher Maître,

Saurai-je jamais vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre amabilité et votre bienveillance, vos conseils et votre enseignement élevés, qui seront toujours pour moi un exemple dans l'exercice de ma profession.

Veuillez accepter ce bien modeste témoignage de ma vive et respectueuse gratitude.

INTÉRÊT DU DOSAGE

des Glycuronidates Butylosolubles (G. B. S.) et du Prégnandiol Glycuronique (P. G.) au cours de l'état gravido-puerpéral

INTRODUCTION

Au cours et après les années de guerre 1939-1945, les difficultés d'élevage des animaux de Laboratoire ont contraint les Biologistes à s'adresser à la Chimie pour pallier à cette grave pénurie, et répondre aux besoins pressants des Cliniciens. On vit alors revenir à l'honneur, et parfois même naître et se répandre, de nombreuses méthodes chimiques d'exploration des fonctions de l'organisme, en particulier dans le domaine de l'endocrinologie. Les dosages chimiques des stéroïdes sexuels (17 cetostéroïdes, 11 oxystéroïdes, corticoïdes, œstrogènes, prégnandiol, etc...) ont été particulièrement sollicités.

C'est à cette même fin que le Laboratoire d'Endocrinologie, attaché au Service de Clinique Obstétricale de Bordeaux, entreprit depuis 1950, sous l'impulsion de M. le Professeur M. Rivière, et sous la direction de son chef de laboratoire, le docteur J.-L. Jaubert, le dosage des P.R.L.

confié à notre collègue et ami M. Goutard, et du prégnandiol, dont M. le Professeur Rivière nous a fait le grand honneur de nous charger.

Ce modeste travail n'a pas la prétention d'épuiser et encore moins de résoudre tous les problèmes soulevés par les multiples variations de l'élimination urinaire du prégnandiol au cours de l'état gravidopuerpéral; nous nous proposons surtout de rapporter les résultats de nos 2.000 dosages, en essayant dans la mesure du possible d'en dégager l'intérêt pratique.

Nous présentons notre travail dans l'ordre suivant :

1. Généralités sur le prégnandiol :
   - Bref rappel historique;
   - Constitution chimique;
   - Techniques de dosages.
   - Origines;
2. Le prégnandiol dans le diagnostic de grossesse.
3. Le prégnandiol dans les menaces d'avortement.
4. Le prégnandiol dans les « dysgravidies ».
5. Le prégnandiol dans le diagnostic de l'imminence de travail.
6. Conclusions.

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LE PREGNANDIOL

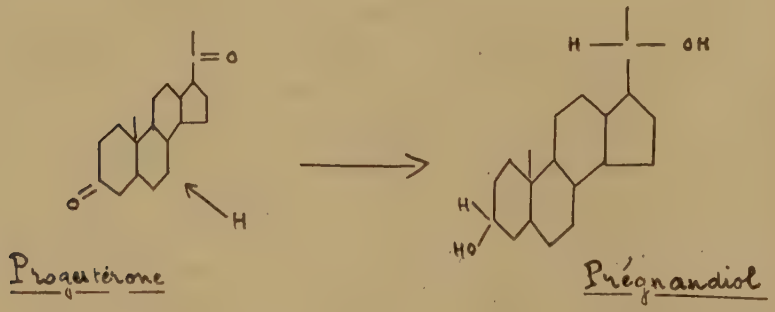
Au cours de ces dernières années la littérature médicale, et plus particulièrement gynécologique et obstétricale, a accordé une si grande place à l'étude de l'élimination urinaire du prégnandiol, que nous ne jugeons point utile de reprendre ici toutes les notions théoriques de base concernant ce stéroïde sexuel; tout au plus essayerons-nous de tracer un schéma rapide de quelques généralités, en signalant chemin faisant les vérifications expérimentales que nous en avons faites.

En effet, depuis que MARRIAN, en 1929, isola le prégnandiol des urines d'une femme enceinte, depuis que BUTENANDT, un an plus tard, en établit la constitution chimique, depuis enfin que VENNING et BROWN en ont isolé le glycuronide en 1936, l'hypothèse de la transformation métabolique de la progestérone en prégnandiol, a conduit une foule de chercheurs à explorer la « fontion lutéale », par le dosage chimique de ce stéroïde. De ce fait, la plupart des auteurs qui se sont intéressés à l'étude du prégnandiol ont mis au point des techniques de dosage qu'ils n'ont cessé de perfectionner et de simplifier afin de les mettre à la portée du clinicien : citons parmi eux, GUTTERMAN en Amérique, DE WATTEVILLE en Suisse, JAYLE, RIVOIRE, PIGEAUD et son Ecole, en France, et bien d'autres.

I. - Constitution chimique

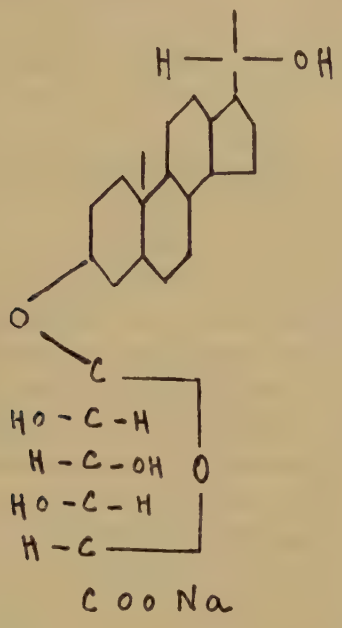
Ce n'est actuellement un secret pour personne que le prégnandiol est un métabolite de la progestérone et vraisemblablement de la désoxycorticostérone, qu'il s'élimine par les urines, et qu'il traduit dans une certaine mesure l'activité des « fonctions corticolutéale » selon l'expression de JAYLE. Cette élimination urinaire du prégnandiol se fait sous deux formes : d'une part, sous forme de prégnandiol libre, et d'autre part, sous forme de conjugués glucuroniques. La proportion d'élimination de ces deux formes est très variable, mais il y a toujours en général prédominance de la forme conjugée qui, dans les urines fraîches, atteint le taux de 90 % environ selon les auteurs; mais par vieillissement des urines, les conjugés subissent une hydrolyse bactérienne qui les transforme progressivement en prégnandiol libre.

C'est BUTENANDT d'abord seul, en 1930, puis en collaboration avec HILDEBRAND et BRUKER en 1931, qui établit la structure chimique de ce diacide qui dérive de la progestérone par simple hydrogénation comme l'indique le schéma ci-dessous :



Dans les urines fraîche, le prégnandiol sera donc conjugué dans une grande proportion à un copule glucuroni-

que, sous forme de composé sodique : c'est le glycuronidate sodique de prégnandiol :



II. - **Méthodes de dosage.**

Parmi toutes les méthodes jusqu'ici proposées pour le dosage du prégnandiol urinaire nous pouvons distinguer schématiquement :

1° Les méthodes dosant le prégnandiol sous sa forme libre, et parmi elles figurent :

a) La méthode de Beal, Astwood et Jones, qui se termine par une pesée de l'élément isolé.

b) Les méthodes de Talbot, de *Gutterman*, qui se terminent par une réaction colorée.

2° Les méthodes dosant le prégnandiol sous sa forme conjuguée, parmi lesquelles figurent :

a) La méthode de Venning et Browne, qui se termine ici également par une pesée.

b) La méthode de Jayle, O'Crepy, Libert, qui se termine par une réaction colorée.

3° Enfin, il existe un troisième groupe de méthodes plus récentes dont les principales sont :

a) La méthode de Dora Huber et de Watteville (1947) qui réalise une purification chromatographique du prégnandiol sur une colonne d'alumine.

b) La méthode de Rivoire (1948) qui dose les glycuronides par une méthode opacimétrique basée sur une modification du Ph.

c) Enfin, une méthode récemment décrite par l'Ecole Lyonnaise (1952) qui s'inspire à la fois de la méthode de Rivoire (par sa technique d'extraction), et de celle de Jayle (par l'acéto-précipitation des extraits), et qui dose les glycuronides totaux (G.T.) et le prégnandiol glycuronique (P.G.) correspondants d'ailleurs à ce que JAYLE, dans sa méthode, désigne sous le nom de G.B.S. et P.G.

Nous allons rapidement passer en revue ces principales méthodes de dosage en indiquant, si nécessaire, leurs avantages et leurs inconvénients, et secondairement, nous indiquerons notre choix de la méthode qui a fait l'objet de nos deux années d'expérience, choix que nous essayerons de justifier.

Méthode de Beal, Astwood et Jones

Technique :

— Hydrolyse du conjugué glycuronique par Hcl.
— Extraction du prégnandiol par le toluène.
— Purification de l'extrait à l'aide d'une solution méthylique de NaoH.
— Cristallisation dans l'alcool sodique.
— *Peser* le produit ainsi isolé.

Avantages :

— Ne dépend pas de l'hydrolyse bactérienne, qui est si rapide après le recueil des urines.

— Spécifique, car dose le prégnandiol lui-même.

Inconvénients :

— L'hydrolyse est critiquable, car le rendement est très variable.

— C'est une méthode pondérale qui ne peut apprécier que de grosses quantités de prégnandiol.

Méthode de Talbot

C'est la méthode précédente, dans laquelle la mesure gravimétrique est remplacée par une mesure colimétrique en présence d'acide sulfurique : il se développe une coloration jaune, qui atteint son maximum au bout de vingt minutes à la température ordinaire. On compare l'intensité de coloration obtenue avec une courbe d'étalonnage allant de 50 à 300 gammas de prégnandiol.

Méthode de Gutterman

C'est une combinaison de la méthode d'Astwood-Jones et de celle de Talbot, simplifiée, dans le but d'en tirer un test rapide de diagnostic précoce de la grossesse. A cet effet, il précipite directement le prégnandiol à partir de l'extrait toluénique, et pratique une réaction de Talbot sur ce précipité. Il se développe alors :

a) Soit une coloration jaune pâle : Réaction Négative.

b) Soit une coloration orangée ou brune : Réaction Positive.

Avantages :

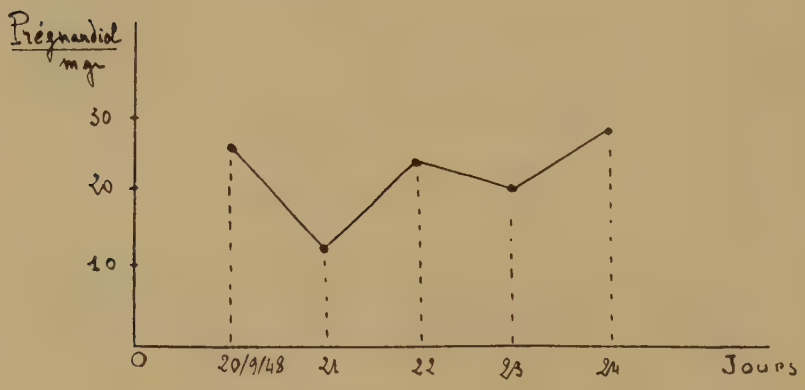
— Réaction assez fidèle, la plupart des auteurs, dont Seguy et Jayle en particulier, sont d'accord pour reconnaître qu'elle permet de conclure d'une façon certaine à l'existence d'un corps gestatif, mais en dehors de la phase lutéale du cycle.

— Réalisation technique d'une grande simplicité, avec un minimum de matériel.

Inconvénients :

— C'est une méthode qualitative, qui demande cependant trois heures de manipulation, donc, presque aussi longue qu'un dosage.

— L'auteur part de 100 cc. des urines de nuit, et l'on sait combien l'élimination urinaire du prégnandiol, même nocturne, peut varier d'un jour à l'autre, comme l'indique la courbe ci-dessous rapportée par le docteur Brunaut (thèse de Paris, 1949), qui a particulièrement étudié ces variations quotidiennes de prégnandiolurie.



Donc, en conclusion, la méthode de Gutterman est simple, fidèle, utilisable pour le diagnostic précoce de la grossesse en dehors de la phase lutéale du cycle, et également pour déceler, en cours de grossesse, une élimination insignifiante de prégnandiol (le test étant négatif pour des valeurs de prégnandiol inférieures à 6 mmgr. par litre).

Méthode de Venning et Browne

Technique :

— Extraction par l'alcool butylique (3 extract.).
Précipitation par l'acétone, après lavages.

— Centrifugation.
— Evaporation à sec.
— *Peser* le produit ainsi isolé : c'est le prégnandiol glycuronique.

Avantage :

— Méthode spécifique, car dose le prégnandiol glycuronique lui-même, et non la copule glucidique, comme dans la méthode suivante (Jayle).

Inconvénients :

— C'est une méthode pondérale, et comporte, par conséquent, un certain nombre d'inconvénients : ne peut apprécier que des quantités importantes de prégnandiol, ce qui oblige souvent à utiliser la totalité des urines de vingt-quatre heures, ou même parfois de quarante-huit heures; cela en fait une méthode peu économique.
— Les impuretés font pécher par excès (Venning dit en tenir compte dans ses résultats).

Méthode de Jayle, O. Crépy, O. Libert (Notre choix)

La méthode de Jayle, que M. le Professeur Rivière a préférée à toutes les autres, et que nous avons eu personnellement l'honneur de réaliser de 1950 à 1952, sous le contrôle de son Chef de laboratoire, le docteur Jaubert, présente incontestablement des avantages appréciables, surtout en obstétrique : en effet, c'est d'abord une méthode simple, à la portée du clinicien, comme nous allons le voir, et, qui mieux est, une méthode colorimétrique, donc plus sensible et plus précise que les méthodes pondérales, qui ne peuvent prétendre, comme le reconnaît, du reste, Venning, à l'appréciation de petites quantités de prégnandiol; c'est ensuite une méthode qui permet de doser à la fois, d'une part, le prégnandiol glycuronique (P.G.) comme dans la plupart des autres méthodes, et, d'autre part, un

groupe de stéroïdes plus ou moins connus (plutôt moins que plus), qui ont essentiellement deux caractères communs : primo, se sont tous des conjugués glycuroniques (« glycuronidates »); secundo, ils sont tous solubles dans l'alcool butylique (« butylo-solubles »), d'où leur désignation : « glycuronidates butylo-solubles » ou G.B.S.; et JAYLE insiste beaucoup sur l'intérêt de la courbe d'élimination de ces G.B.S., « caractéristiques de la fonction gravidique ».

Technique de dosage :

Nous avons donc utilisé la méthode de Jayle, en y apportant simplement de petites modifications dans les détails techniques, que nous signalerons au cours de l'exposé ci-dessous de la technique :

Récolte des urines :

Nous recommandons en général aux malades de ne prendre aucun médicament le jour de la récolte des urines, et même les deux jours précédents, sauf dans le cas de force majeure (les malades sont alors invitées à nous donner des détails sur le traitement, surtout lorsqu'il s'agit d'une hormonothérapie). Les urines sont collectées en *totalité* pendant vingt-quatre heures, au *frais*, ou, à défaut, additionnées d'environ 50 cc. d'alcool butylique, pour éviter toute poussée bactérienne, qui provoquerait la dissociation des conjugués glycuroniques, rendant ainsi les urines inutilisables pour le dosage. Toutefois, cette addition d'alcool butylique nous ferme la porte à toute autre investigation hormonale, et en particulier au dosage des P.R.L.

Le Laboratoire d'Endocrinologie du Service du Professeur RIVIÈRE dispose, à cet effet, d'un texte rhonéotypé que nous reproduisons *in extenso* ci-dessous, destiné aux malades pour lesquelles nous envisageons de faire des dosages.

Récolte des urines de 24 heures
en vue des dosages d'hormones « GBS. PG. PRL. »

Avis préliminaire : Le dosage n'a de valeur que si *toutes* les urines sont parfaitement recueillies, pendant une période de vingt-quatre heures. Notamment, la malade prendra soin d'uriner avant d'aller à la selle, afin d'éviter la perte, même peu importante, d'une petite quantité d'urine.

Récoltes des urines :

a) Choisir un bocal suffisamment grand (environ deux litres) ou des bouteilles quelconques, lavées avec soin et largement rincées.

b) Pendant les vingt-quatre heures où l'on décide de recueillir les urines, il est indispensable d'agir comme suit :

Le matin au lever, uriner et JETER ces urines, qui ont été sécrétées par les reins pendant les heures qui précèdent.

Noter l'heure très exactement qui devra être le point de départ de cette période de vingt-quatre heures.

c) Dès ce moment, recueillir *TOUTES les urines* pendant la journée et la nuit, jusqu'au lever du lendemain. Uriner à ce moment-là, *à la même heure* que la veille, et verser ces dernières urines dans le flacon de collecte. L'opération de récolte des urines de vingt-quatre heures est maintenant terminée.

d) Porter la TOTALITE DES URINES aussi rapidement que possible (dans les vingt-quatre heures) au laboratoire. Sans oublier d'y joindre une indication concernant le nom de la malade et le genre de dosage demandé par le médecin.

Remarque A. — Pendant l'été et, d'une façon générale, lorsque la température *extérieure est élevée*, il est indispensable de prendre des précautions particulières pour éviter la fermentation des urines :

— Soit en conservant les urines en glacière (on peut obtenir aussi un excellent résultat, à défaut de glacière, en enfermant dans une couverture de laine la ou les bouteilles, avec un quart de pain de glace);

— Soit en versant, au préalable, dans le récipient, 50 cm^3 d'alcool butylique fourni par le Laboratoire.

Remarque B. — Si le dosage des PRL doit être exécuté en même temps, ce dernier procédé ne peut être utilisé, seule convient la conservation par le froid.

Si la température extérieure est basse, aucune précaution spéciale n'est nécessaire.

Les urines peuvent être conservées au frais, à l'extérieur.

Matériel :

Ph-mètre.
Ampoules à décantation de 125 cc. et de 250 cc.
Ampoules à bec latéral pour l'évaporation sous vide.
Frigidaire pouvant descendre à la température de — 15°.
Centrifugeuse.
Electrophotomètre.

Réactifs :

Solution de soude très concentrée pour l'alcalinisation des urines.
Solution de NaOH N/10.
Solution de naphto-résorcine à 0,2 %.
Ether anesthésique (R.P.).
Glucurone Hoffman-Laroche.

Modalités techniques :

La technique de dosage des G.B.S. et celle des P.G., ne diffèrent que par un temps, celui de l'acétoprécipitation à froid, comme nous allons le voir. Nous avons fixé arbitrairement la prise d'essai à 50 cc. d'urine, prélevés dans la quantité totale des vingt-quatre heures, pour les G.B.S., et à 100 cc. pour les P.G.

Ces parties aliquotes des urines sont préalablement portées à Ph 13 à l'aide d'un Ph-mètre, ou, à défaut, à l'aide du papier tournesol.

Premier temps. — Extraction par l'alcool butylique : au lieu d'une seule extraction, comme dans la technique actuelle de JAYLE, nous en faisons trois avec, successivement, 30 cc., puis 15 cc., puis 10 cc. d'alcool butylique, pour les G.B.S., et le double, évidemment, de ces quantités pour les P.G.

Deuxième temps. — Lavage par NaOH N/10 : deux fois 20 cc. pour les G.B.S., deux fois 40 cc. pour les P.G.

— Lavage à l'eau distillée : Idem.

Ces extraits butyliques ainsi lavés, décantés, sont recueillis dans des ampoules à bec latéral pour être évaporés à sec sous vide.

Troisième temps. — C'est ici qu'intervient la manipulation supplémentaire réservée au P.G., l'acéto-précipitation à froid : pour cela, on verse sur le résidu d'évaporation une quantité variable d'acétone additionnée de son vingtième d'eau (par exemple 10 cc. d'acétone pour 0,5 d'eau); on chauffe légèrement pour faire dissoudre le P.G. dans l'acétone, et on porte ensuite le tout à la glacière à une température de — 10° environ, pendant vingt-quatre heures. Au bout de ce temps, il se forme dans le fond du tube un dépôt plus ou moins important, qui n'est autre chose que le précipité de P.G., qu'il faut décanter après centrifugation pour le séparer de l'acétone. Nous obtenons ainsi un nouveau résidu sec que nous allons traiter en même temps que celui des G.B.S., au quatrième temps du dosage.

Quatrième temps. — Réaction de Tollens : ce dernier temps du dosage a pour principe d'isoler l'élément glucidique (l'acide glycuronique) de l'ensemble de la molécule de prégnandiol conjugué, que l'on met en évidence grâce au pouvoir oxydant de la naphto-résorcine. C'est donc un dosage indirect. On procède de la façon suivante :

a) Préparation des tubes : Elle constitue l'opération essentielle, au demeurant assez délicate: On utilise pour cette réaction : une solution de naphto-résorcine à 0,2 %, une solution de glucurone à 100 gammas/cc. pour l'étalonnage. Pour ce dernier réactif, au lieu d'une solution méthylique préconisée par JAYLE, nous utilisons l'eau distillée, plus économique..., pour la fabrication de notre solution de glucorone, qui nous donne des courbes d'étalonnage correctes et presque superposables; toutefois, cela nous oblige à renouveler assez fréquemment notre solution, surtout pendant les périodes de grosses chaleurs, car elle s'altère sous l'effet de poussées bactériennes, ce qui retentirait considérablement sur les résultats. C'est donc avec cette solution de glucorone que nous allons préparer une série de quatre tubes d'étalonnage (100, 200, 300, 400 gammas). Parallèlement, nous préparons nos tubes de G.B.S. et P.G. en reprenant les résidus secs correspondants avec des quantités variables d'eau, dont nous prélevons 2 cc., qui sont recueillis dans ces tubes. On ajoute ensuite 2 cc. de naphto-résorcine et 2 cc. de Hcl dans chaque tube, y compris ceux de l'étalonnage.

b) Ebullition : On trempe les tubes dans un bain-marie à 100° pendant une demi-heure. Puis on les fait refroidir dans l'eau pendant dix minutes.

c) Lecture à l'électrophotomètre : Après l'ébullition, les contenus des différents tubes prennent une coloration violette plus ou moins foncée. Pour éviter d'entraîner des impuretés dans la lecture au photomètre, JAYLE eut l'idée d'isoler l'acide glycuronique à l'aide d'un solvant quasi-électif : l'éther anesthésique pur. Pour cela, on verse 10 cc. d'éther dans les différents tubes, on agite énergiquement, puis on laisse reposer une minute, on voit alors apparaître deux phases séparées par une petite nappe sombre d'impuretés : une phase éthérée violacée au-dessus, d'intensité plus ou moins grande suivant l'importance de la quantité d'acide glycuronique, une phase acqueuse très pâle au-

dessous. Il suffit alors de recueillir une partie de la phase éthérée dans une cuve spéciale du photomètre, et d'apprécier l'intensité de sa coloration sur le cadran grâce à une aiguille mobile.

Interprétation des résultats

A l'aide des chiffres fournis par le photomètre, on trace d'abord la courbe d'étalonnage, puis, par simple extrapolation, on détermine les valeurs en mg. d'acide glycuronique correspondant aux différents tubes, que l'on multiplie par le coefficient 2,7 de transformation du prégnandiol glucuronique en acide glycuronique; il suffit alors de rapporter ces valeurs à la quantité totale des urines, pour en déduire les taux de G.B.S. ou P.G. par vingt-quatre heures.

III. - Signification de l'élimination urinaire du Prégnandiol

Deux notions essentielles sont à la base des données théoriques concernant la signification de la prégnandiolurie : d'une part, la transformation métabolique de la progestérone en prégnandiol, d'autre part, l'origine de cette progestérone.

1° Le prégnandiol est-il réellement le terme ultime de la dégradation de la progestérone ?

Butenandt et Marxer l'ont démontré expérimentalement *in vitro* par une transformation chimique dont nous avons chématisé le processus plus haut, à propos de la structure chimique du prégnandiol.

De même, Venning et Brown, d'une part, Stover et Pratt, d'autre part, enfin Buxton et Wesphal, ont réussi à déterminer, après administration par voie orale ou

hypodermique de quantités variables de progestérone, une élimination proportionnelle du prégnandiol.

Le lieu de transformation de cette progestérone en prégnandiol serait l'endomètre, d'après Venning et Brown; et Hamblen, Ashley et Baptist affirment même que chez les femmes ayant subi une hystérectomie, la prégnandiolurie est nulle, malgré l'administration de doses massives de progestérone. Ce rôle dévolu à l'endomètre est nié par Buxton et Wesphal, et par Marrian et Coll, qui se sont demandés comment l'homme serait alors capable de faire cette transformation.

Expérience personnelle.

Nous avons voulu vérifier à la fois cette transformation métabolique de la progestérone en prégnandiol et le lieu de cette transformation, que certains auteurs, ainsi que nous venons de le voir, affirment être au niveau de l'endomètre. Pour cela, nous avons administré 120 mg. de lutogyl, d'une part, à une jeune femme ayant subi une hystérectomie totale suivie d'ovariectomie bilatérale ; d'autre part, à un homme; et nous leur avons dosé le prégnandiol urinaire avant et après injection. Ci-dessous, ces deux observations :

Observation N° 1 (Service du Professeur Rivière)

Mme Sab..., 27 ans, secondipare (première grossesse en 1938; deuxième grossesse en 1942). En 1944, hystérectomie et ovariectomie pour tumeur malingre des voies génitales (Docteur Dubourg). Hypertrichose assez importante, surtout aux jambes et au visage, antérieure à l'opération, mais qui se serait accentuée considérablement depuis. Nous avons pu, avant administration du lutogyl, lui faire un dosage de G.B.S.,

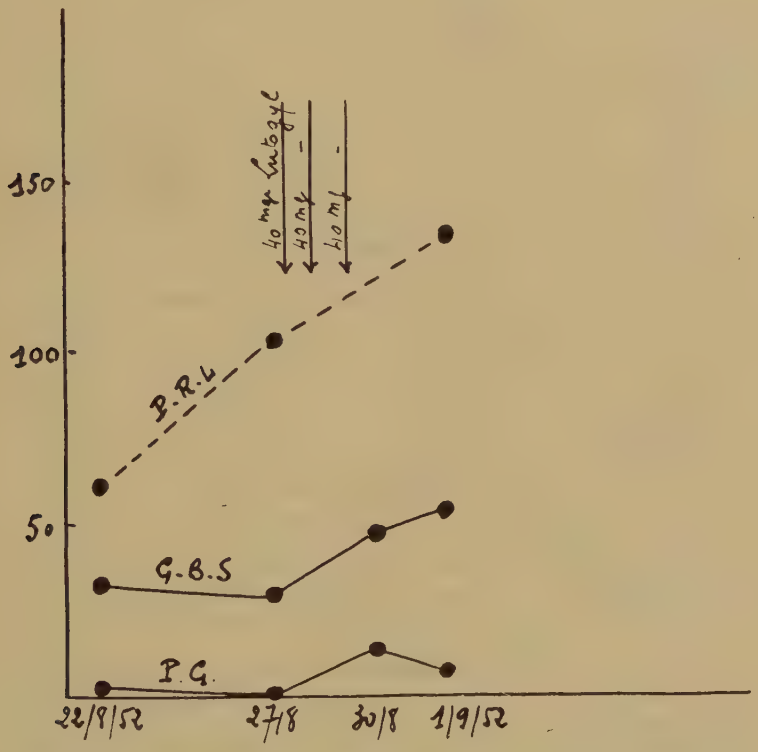
P.G., et P.R.L. ; et une colpocytologie ; puis, ces mêmes examens après administration du lutogyl. Voici nos résultats :

1° Frottis vaginaux :

a) Avant lutogyl : frottis de castration;

b) Après lutogyl : frottis œstroprogestatif.

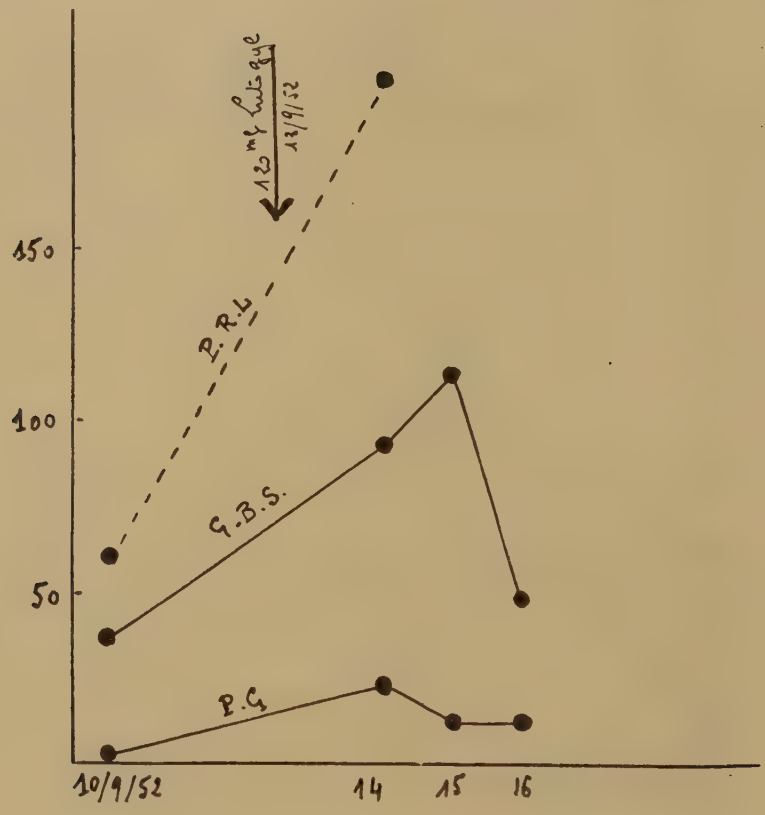
2° Dosages de G.B.S., P.G., P.R.L. : objectivités par le graphique ci-dessous :



Observation N° 2 (Service du Professeur Rivière).

M. Co..., jeune homme de 28 ans, R.A.S. dans ses antécédents. Nous lui avons administré par voie parentérale 120 mg. de lutogyl en l'espace de douze heures, les dosages de prégnandiol urinaire (G.B.S. et P.G.) et des P.R.L. faits parallè-

lement ont donné les résultats représentés graphiquement ci-dessous :



Conclusions

Les deux graphiques ci-dessus, reflétant nos deux observations, ont à peu près la même allure générale et se passent de commentaires, semble-t-il. L'ascension générale des courbes de G.B.S., P.G. et P.R.L. après administration de lutogyl est très nette dans les deux cas; et notons en passant que le retour aux taux normaux d'élimination du prégnandiol se produit plus précocement pour les P.G. que pour les G.B.S. et se situe aux environs du deuxième jour

après les injections de lutogyl. En conséquence, nous souscrivons entièrement aux opinions de Buxton et Wesphal et ne pensons pas comme Hamblen, Ashley, Baptist, Venning et Brown, que l'endomètre soit le seul lieu de transformation métabolique de la progestérone en prégnandiol.

2° Quelle est l'origine de la Progestérone ?

Plusieurs sources ont été mises en cause dans la sécrétion de cette hormone, mais la seule qui soit absolument certaine est *l'ovaire*, car la progestérone est l'hormone lutéale par définition, tous les auteurs sont d'accord sur ce point; d'ailleurs, l'augmentation de la prégnandiolurie pendant la phase lutéale du cycle menstruel, de même que pendant la grossesse et dans les cas de kystes lutéiniques, en sont des preuves irréfutables.

Le placenta est également considéré classiquement, en tant que « glande endocrine », comme une autre source de la progestérone; et les partisans de cette théorie se basent surtout sur le fait que l'élimination du prégnandiol se trouve toujours augmentée pendant la grossesse par rapport au cycle menstruel, même après ovariectomie bilatérale en début de grossesse (ce qui constitue leur principal argument). Par ailleurs, Mazer et Goldstein en 1933, J. Haffner en 1938, ont mis en évidence des cristaux de progestérone au niveau du placenta, respectivement à six mois et trois mois de grossesse.

Mais certains auteurs, dont Jayle en particulier, sont assez réservés dans leurs opinions sur le rôle endocrinien du placenta, considérant que cette affirmation, qu'il qualifie de « dogmatique », n'est basée en réalité que sur l'élimination urinaire du prégnandiol. L'Ecole Bordelaise, enfin, déplore que les partisans de cette théorie endocrinienne du placenta aient négligé de tenir compte dans toutes leurs expériences (en particulier sur les animaux),

du rôle que pourrait jouer l'hypophyse, qu'ils ont toujours laissée en place, surtout dans ces fonctions auxquelles elle préside par définition.

Expérience personnelle

Nous avons eu la chance de suivre, par des dosages de G.B.S. et de P.G., en même temps que ceux des P.R.L. et la colpocytologie faits parallèlement, l'évolution jusqu'à terme d'une grossesse survenue chez une primipare, après ovariectomie bilatérale faite par M. le Professeur Magendie, au troisième mois de la gestation, pour cysto-épithéliome.

1° Avant l'opération :

— F.V. : Cellules intermédiaires, quelques cellules superf., IA : 40 %.

— G.B.S. : 30 mg. Pour des raisons indépendantes de notre volonté, nous n'avons pu faire ni dosage de P.G., ni de P.R.L.

2° Après opération :

— F.V. : Type superf. exclusivement, avec un IA très élevé, durant toute la grossesse.

— G.B.S., P.G., P.R.L. : voir le graphique ci-dessous, à partir du 5 janvier 1952, date à laquelle la malade fut opérée.

A l'issue de cette observation, qui semble apparemment faire triompher la théorie endocrinienne du placenta, nous tenons cependant à faire remarquer que cette grossesse, bien qu'étant parvenue presque jusqu'à terme, a évolué d'une façon tout à fait anormale du point de vue biologique : en effet, ni les F.V., particulièrement atypiques, ni les G.B.S. et surtout les P.G., anormalement bas et par-

fois même voisin de zéro, ne semblent être le reflet d'une grossesse en évolution. Il y a, par conséquent, une opposition flagrante entre la clinique et la biologie, ce qui nous invite donc à une certaine réserve quant à l'affirmation absolue du rôle endocrinien du placenta.

Origine corticosurrénale de la progestérone

Ici, les opinions semblent plus concordantes tout en restant dans le domaine de l'hypothèse. La progestérone a été isolée du cortex surrénal par Beal et Reichtein, de même Venning, Weil et Brown en 1939, et bien d'autres auteurs après eux, ont noté une élimination massive du prégnandiol dans certains états pathologiques caractérisés par un hyperfonctionnement surrénalien (carcinome du cortex avec virilisme, etc...) en dehors de la grossesse. Et d'ailleurs, comment pourrions-nous expliquer l'élimination

du prégnandiol chez l'homme si ce n'est par un mécanisme à point de départ surrénalien ?

Nous avons suivi des malades par des dosages de G.B.S. et de P.G. parallèlement avec ceux des P.R.L. (traduction plus ou moins fidèle de l'activité du cortex surrénal); nous avons été frappé par le parallélisme fréquent qui existe entre ces trois valeurs; et toutes les fois qu'il y a divorce entre G.B.S. et P.G., la courbe des P.R.L. évolue en général dans le sens des G.B.S., comme si une hyperactivité surrénalienne (ou plus exactement une décharge des P.R.L.) était responsable de ce divorce. Cela nous invite à penser que dans ces « glycuronidates buthylo-solubles », il y a vraisemblablement une portion surrénalienne plus ou moins importante. Mais il serait un peu prématuré d'en tirer des conclusions définitives; contentons-nous, pour le moment, de signaler ces faits.

Conclusion

Le rôle indéniable de l'ovaire (par le corps progestatif ou gestatif) et du cortex surrénal, dans l'élimination urinaire du prégnandiol, a fait dire à Jayle que la prégnandiolurie traduit l'activité des fonctions « cortico-lutéales », et il exprime cette notion capitale par l'équation suivante :

Cortico-stéroïde + lutéo-stéroïdes = prégnane-stérodes (G.B.S. et P.G.).

Nous pensons avec lui, que dans la phase folliculaire du cycle menstruel, ces stéroïdes glycuroniques ont une origine surtout corticosurrénalienne et pourraient être utilisés pour l'exploration fonctionnelle de cette glande, et pendant la phase lutéale (ou éventuellement pendant la grossesse), l'activité du corps progestatif (ou gestatif) se surajoute à celle du cortex surrénal.

CHAPITRE II

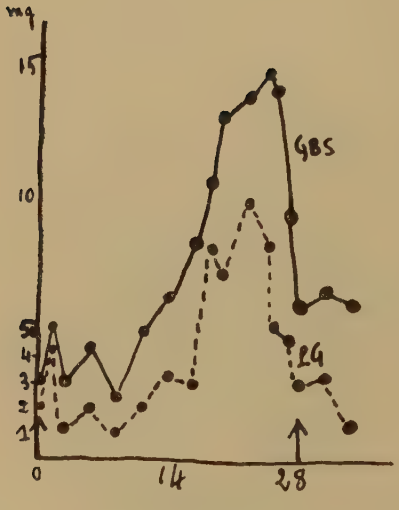
NOS RESULTATS

Nous avons réalisé environ 2.000 dosages de prégnandiol par la méthode de Jayle, pour lesquels nous avons bénéficié de la chance inespérée de comparer nos résultats, d'une part, avec les constatations cliniques quotidiennes, et, d'autre part, avec divers autres examens faits simultanément dans la même enceinte (frottis vaginaux, « grenouilles », P.R.L., histidine, « Grimaldi ») conformément à cet esprit de recherche que M. le Professeur Rivière a tenu à faire régner dans le Laboratoire d'Endocrinologie attaché à son service.

Nous avons obtenu dans nos résultats des chiffres de G.B.S. légèrement plus élevés que ceux de Jayle, mais, par contre, nos chiffres de P.G. sont absolument identiques aux siens, ainsi que nous pouvons le constater sur les courbes de comparaison ci-dessous :

1° Cycle normal : Rappelons que la prégnandiolurie augmente plus ou moins régulièrement depuis le début du cycle jusqu'au vingt-cinquième jour, où elle atteint son plafond, puis chute avant la menstruation.

a) Courbe type de Jayle (fig. 1).
b) Notre courbe type (fig. 2).



Ftg. 1

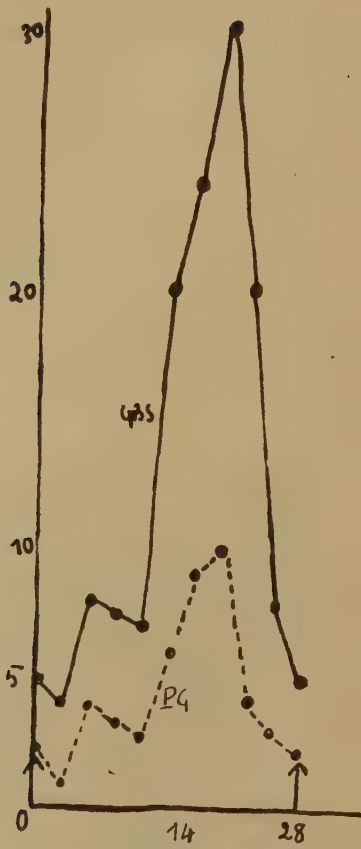


Fig. 2

2° Grossesse normale : Au cours de la grossesse la prégnandiolurie évolue d'une façon à peu près parallèle, mais avec des valeurs absolues de G.B.S. et P.G. beaucoup plus importantes.

a) Courbe type de Jayle (fig. 3).

b) Notre courbe type (fig. 4).

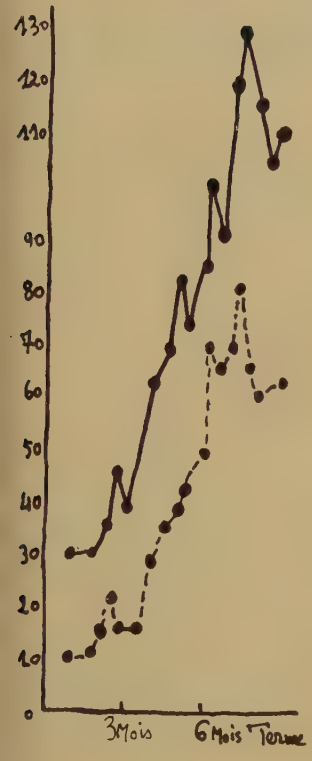


Fig. 3

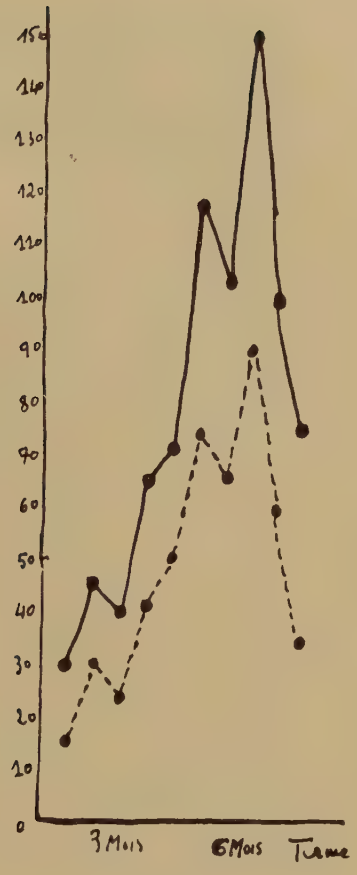


Fig. 4

Nous avons constaté pendant nos deux années d'expérience un fait assez surprenant, que nous avons, du reste, signalé à M. le Professeur JAYLE : pendant les périodes de grosses chaleurs (juin, juillet, août), nos chiffres de G.B.S. augmentent considérablement d'une façon générale, doublant même parfois leurs valeurs correspondantes en dehors de ces périodes sans que nous puissions lier ce fait paradoxal ni à une fermentation des urines (l'hydrolise bactérienne devrait, au contraire, faire baisser le taux des G.B.S.), ni à une alternation de nos réactifs, ni même à

des erreurs de technique, car nos dosages sont faits en double échantillons et selon la même méthode durant toute l'année. Nous nous contentons ici de signaler ce fait sans pouvoir l'interpréter. Toutefois, durant ces périodes, nous tenons surtout compte des valeurs de P.G. qui, elles, sont plus constantes.

Nous allons, dans les chapitres qui vont suivre, passer en revue les résultats que nous avons obtenus :

1° Dans le diagnostic de grossesse;

2° Dans les menaces d'avortement;

3° Dans les « dysgravidies »;

4° Dans le diagnostic de l'imminence de travail.

CHAPITRE III

LE PREGNANDIOL DANS LE DIAGNOSTIC DE GROSSESSE

Depuis quelques années, le diagnostic précoce de la grossesse est devenu un problème vital pour les gestantes, soit par crainte exagérée de se voir refuser leurs prestations du troisième mois par les organismes de Sécurité Sociale, soit également, il faut bien le dire, pour des raisons souvent inavouables... Le médecin lui-même, assailli, se laisse prendre à ce jeu et cède de plus en plus aux exigences de sa « clientèle ». Nous assistons alors à une véritable course vers la précocité du diagnostic, et comme la clinique, à cet âge de la grossesse, ne peut être d'un grand secours, on s'adresse au Laboratoire et on attend tout de lui : de ses tests biologiques (« grenouilles », « lapines », « rates ») et, depuis quelques années, des dosages chimiques, qui sont venus suppléer, après guerre, à une pénurie d'animaux d'expérience. Le Laboratoire d'Endocrinologie, attaché au Service de Clinique Obstétricale, dispose à cette fin de grenouilles mâles pour le dosage des hormones gonadotropes, de F.V., de test à l'histidine, du test de Grimaldi et du dosage du prégnandiol.

Nous avons fait, parallèlement aux examens ci-dessus cités, une cinquantaine de dosages de G.B.S. pour diagnostic de grossesse, soit par nécessité pendant l'hiver, à cause de la pénurie des grenouilles à cette époque, soit tout simplement à titre scientifique. Ainsi qu'il est représenté sur le graphique ci-desous traduisant nos résultats, nous avons fixé à 30 mg. le taux limite de G.B.S. en dehors de la gestation, et toute valeur supérieure à 30 mg. est en faveur d'une grossesse (+), tandis qu'au-dessous de cette limite, les valeurs de G.B.S. infirment la grossesse.

LES OBSERVATIONS

Dates	N°	Références	Observations	GBS	PG
26.4.51.	1	Am... (Professeur Chastrusse).	Retard de règles de 20 jours. Grenouille négative. Pas de grossesse.	90	
17.10.51	2	Art... (Consult. Rivière), N° 573.	28 ans, Igeste. D.R. : 20.7.51. *Grossesse.*	56	
15.12.51	3	Bac... (service Magendie), N° 809.	Ipare 29 ans. Aménorrhée de deux mois. Métroannexite. Pertes de sang minimes (depuis un mois). Pas de grossesse.	25	
10.7.51.	4	Bar... (Professeur Chastrusse).	Ipare 28 ans. Aménorrhée de quatre mois. Pas de grossesse.	15	
2. 4. 52	5	Bet... (service Rivière), N° 1.281.	24 ans, IIpare. Grenouille +. D.R. : 29.1.52. *Grossesse.*	50	
30.1.51.	6	Boi... (service Rivière), N° 24.	Retard de règles de 20 jours. *Pas de grossesse.*	14	
4.9.51.	7	Bon... (service Rivière), N° 422.	IIpare. D.R. : 5.4. Pertes de sang depuis le 18.8. Grenouille (—). Pas de grossesse.	30	
23.4.52.	8	Bo... (Dr Carrère).	26 ans, IIIgeste. D.R. : 16 au 20.2.52. Pertes de sang (depuis 5 jours). Grenouille +. *Grossesse.*	32	
14.3.52.	9	Cat... (consult. Rivière), N° 1.164.	28 ans, IIIgeste. D.R. : 29.12. Histidine +. *Grossesse.*	34	

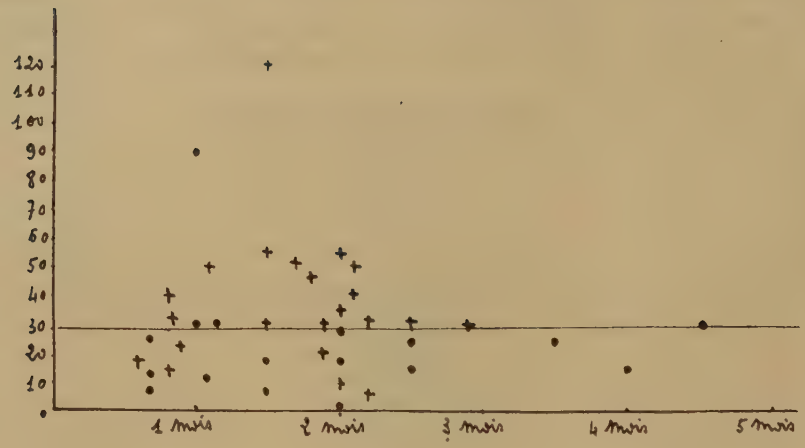
Dates	N°	Références	Observations	GBS	PG
13.6.51.	10	F... (Dr Souleau).	Pas de grossesse depuis un an de mariage. Aménorrhée de deux mois, quelques pertes de sang depuis huit jours. Grenouille (—). Frottis + +. Pas de grossesse.	18	
21.2.51.	11	G... (Pr Rivière).	43 ans. Frottis négatif. D.R. : 13.1.51. Pertes de sang du 13 au 18 mars; Brouhat négatif. Frottis négatif. Pas de grossesse.	30	
27.9.51.	12	Hu... (Pr. Mahon).	D.R. : 15.8.51. Douleurs abdominales. Frottis +. Grenouille (—). Pas de grossesse.	30	
12.12.51	13	Jos... (Pr Rivière).	Retard de règles de 15 jours. Histidine +. Frottis +. *Grossesse.*	31	
3.4.52.	14	Ko... (Dr Kolenc).	Igeste de 24 ans. Grossesse de deux mois environ (3.4.52). Histidine +. *Grossesse.*	34	
4.9.51.	15	La... (service Rivière). N° 420.	20 ans, IIpare. D.R. : normale, 12.4. Depuis 11 mai, saigne presque constamment. Grenouille (—). Pas de grossesse.	24	
15.6.51.	16	Lac... (service Rivière). N° 172.	Aménorrhée de deux mois. Doul. abd. et sang depuis dix jours. Grenouille (—). Pas de grossesse.		

Dates	N°	Références	Observations	GBS	PG
19.12.50	17	Lau... (Dr Lautier).	23 ans 1/2, Igeste. D.R. : 13.11.50; donc retard de sept jours. *Grossesse.*	19	
4.9.51. 11.9.51.	18	L... (Dr Lauroy).	Igeste. D.R. : 10 août. Grenouille (—). Pas de grossesse.	17 25	
28.4.51. 3.5.51.	19	Lau... (Pr Rivière).	D.R. : 21 mars. Grenouille + +. Frottis + +. *Grossesse.*	30	
27.3.51.	20	L... (Pr. Rivière).	Aménorrhée fréquente. D.R. : 30 août. Brouhat (—). Grenouille (—). Frottis. Pas de grossesse.	24	
18.2.52.	21	M... (Pr Mahon).	Ipare. D.R. : début novembre. Pas de grossesse	16	
13.6.51.	22	An... (service Magendie), N° 792.	D.R. : 4.4.51. Grenouille + + + (le 4.6.51). *Grossesse.*	30	
23.10.51	23	P... (Pr Mahon).	D.R. normale : 17.7.51, puis pertes de sang 15.8.51. Grenouille (+). *Grossesse.*	22	
30.10.51	24	Us... (service Magendie), N° 632.	30 ans. D.R. normale : 22.9.51. Règles irrégulières. Gr. (—) le 3 novembre. Pas de grossesse.	8	
13.8.51.	25	Vil... (service Rivière), N° 351.	Vpare. D.R. : 28 mai. Pas de grossesse.	20	

Dates	N°	Références	Observations	GBS	PG
18.8.51	26	Wil... (Pr Rivière).	29 ans, mal réglée. D.R. : 13.7.51. *Grossesse.*		
5.11.51.	27	Gout... (Dr Goutard).	25 ans. Retard de règles de deux mois (5.11.51). D.R. : fin août. *Grossesse.*	18	
19.11.51	28	Dup... (Pr Chastrusse).	Retard de règles de dix jours. Grenouille +. *Grossesse.*	10	
30.11.51	29	Beg... (service Magendie), N° 748.	IIIpare G.U.E. ; D.R. : 1er octobre 51. Pas de grossesse.	22	
8.1 52.	30	Ded... (Pr Chastrusse).	Retard de règles de deux mois (8.1.52). Grossesse.	20	
14.6.51. 16.6.51.	31	Bén... (Pr. Rivière).	31 ans. Syndr. de pseudogrossesse. Saigne souvent. Frottis (—). Pas de grossesse.	28	
2.8.51.	32	Arm... (service Magendie), N° 327.	Retard de règles de deux mois (2.8.51). Grenouille + +. Frottis : + typique. *Grossesse.*	57	
10.10.51	33	V... (Dr Morin).	27 ans, IIgeste. D.R. : 23 août 1951. Grenouille + +. Frottis +. Grossesse.	50	
11.10.51	34	Ep... (Dr Souleau).	D.R. : 18 août 51. Grenouille + + +. *Grossesse.*	50	

Dates	N°	Références	Observations	GBS	PG
15.10.51	35	Ro... (Dr Roux).	D.R. : 22.8.51. Grenouille (—). Pas de grossesse.	15	
23.10.51	36	Dép... (service Magendie).	19 ans. D.R. : 21.7. *Grossesse.*	35	
2.5.52.	37	Pér... (Pr Rivière).	22 ans. D.R. : 6.1.52 et 15.2.52. Expulsions successives, puis gros. quinze jours environ. Utérus gravid. Grenouille + + +. Frottis +. *Grossesse.*	32	
22.8.51.	38	Pré... (Dr Prévot).	D.R. : fin juin 51. Grenouille + +. *Grossesse.*	120	
14.9.51.	39	Dev... (service Magendie), N° 453.	Igeste. D.R. : fin septembre 51. Pas de grossesse.	0	
27.9.51.	40	Det... (service Rivière). N° 498.	25 ans, IIgeste. D.R. : 5.7.51. Rétroversion. Massage utérin. *Grossesse.*	32	
8.4.52.	41	Gal... (Pr Rivière).	D.R. : 7.2.52. Incompatib. RH. Un avortement en août 1950. Frottis (—). *Grossesse.*	56	
17.9.51.	42	Darl... (Mat. Pellegrin), N° 466.	27 ans, IIgeste; D.R. : ? Vomissements. Utérus de deux mois. *Grossesse.*	39	
19.1.52.	43	Jof... (Pr Rivière).	24 ans, IIgeste. Aménorrhée de plusieurs mois. Grenouille (—). Frottis + ou —. Pas de grossesse.	26	

Dates	N°	Références	Observations	GBS	PG
21.4.52.	44	Desm... (Profes. Rivière).	Douleurs abdominales. D.R. : 21.31.1.52. Grenouille + + +. Frottis (—). *Grossesse.*	7	
10.5.51.	45	Comb... (serv. Magendie). N° 100.	Grossesse de un mois et demi (10.5.51). D.R. : 5.3.51. Métroannexite. Grenouille +. *Grossesse.*	50	
12.5.52.	46	Rou... (Pr Rivière).	IIgeste. D.R. : 25.2.52. Grenouille +. *Grossesse.*	65	8
20.5.52.	47	de Last... (Professeur Mahon).	30 ans, IVgeste nullipare. Trois avortements à un mois et demi. D.R. : 19.3.52. *Grossesse.*	45	12
20.5.52.	48	Fr... (Pr Mahon).	31 ans, IVgeste. Deux avortements à deux mois. D.R. : 1er mars 1952. Grenouille +. *Grossesse.*	31	5
24.7.52.	49	Lago... (Pr Mahon).	42 ans. Deux avortements. D.R. : 24 avril 52. *Grossesse.*	57	13
14.6.52.	50	Bil... (Dr Traissac).	Grossesse de deux mois (14.6.52). Plusieurs avortements. Grenouille +. *Grossesse.*	37	8



Sans aucune intention de commenter ce graphique, qui nous paraît assez facile à interpréter, nous nous permettons de mettre l'accent sur les points suivants :

1° La difficulté d'établir une frontière très nette entre les taux de G.B.S. en dehors de la gestation, d'une part, et en début de grossesse, d'autre part; ce qui rend difficile l'affirmation d'une grossesse très jeune;

2° Par contre, il nous paraît plus facile d'infirmer une grossesse lorsque le taux de prégnandiol est bien inférieur à 30 mg., à moins, bien entendu, qu'il n'y ait déjà des manifestations cliniques d'une menace d'interruption. En effet, comme nous pouvons le constater sur le graphique, parmi les dix-neuf malades dont les taux de G.B.S. se situent au-dessous de la « ligne de démarcation », nous notons treize malades cliniquement non enceintes et six malades seulement en grossesse, parmi lesquelles :

Deux grossesses trop jeunes (Obs. n° 17 : retard de règles de 7 jours; obs. n° 28 : retard de règles de 10 jours);

Deux grossesses menacées (obs. n° 23; obs. n° 44);

Enfin, deux cas dans lesquels la méthode semble pécher, sans qu'aucune cause... tout au moins décelable, puisse être invoquée (observ. n° 27 et n° 30).

Conclusion

Le dosage du prégnandiol par la méthode de Jayle ne nous paraît pas suffir à lui seul à affirmer une grossesse sans l'aide d'autres examens, et en particulier le dosage des hormones gonadotropes (« grenouille »), et des prolans (« lapine »). Toutefois, il semble que dans une certaine mesure l'on puisse plus facilement infirmer une grossesse en présence de chiffres très bas de G.B.S., en dehors de toute menace d'interruption; si bien que le dosage des G.B.S. pourrait ainsi venir en aide et compléter un test biologique négatif qui, nous le savons, ne peut suffir seul à éliminer la possibilité d'une grossesse.

CHAPITRE IV

LE PREGNANDIOL DANS LES MENACES D'AVORTEMENT

Dans ce chapitre, nous n'envisagerons que les avortements spontanés, éliminant systématiquement tous ceux « d'étiologie connue », qui ne présentent aucun intérêt du point de vue hormonal, ce qui réduit considérablement le nombre de cas de menace d'avortement que nous avons suivis, car nous tombons de deux cents cas environ à une centaine à peine. En vue d'en faire une meilleure étude analytique, nous avons réparti ces avortements ou menaces d'avortement en trois catégories :

1° Les menaces d'avortement conjurées ou « redressées » ;

2° Les menaces d'avortement suivies d'expulsion de l'œuf ;

3° Les « avortements à répétition ».

I. - Menaces d'avortement conjurées.

Nous les appelons, dans notre langage de laboratoire : « menaces d'avortement *redressées* », pour mieux exprimer le redressement correspondant de la courbe d'élimination des G.B.S. Nous avons réunis vingt-trois cas de tels avortements, dont l'étude hormonale est représentée ci-dessous graphiquement dans son ensemble par

des courbes ou des points (suivant le nombre de dosages faits); chaque courbe ou point porte un numéro qui est celui de l'observation correspondante.

Observation N° 1 (Service Rivière, N° 994).

Mme Co..., Igeste de 22 ans, grossesse de 1 mois 1/2, douleurs et petites hémorragies depuis cinq jours environ.

Repos et glace sur le ventre.

G.B.S. : 20 mg. (30.1.52).
28 mg. (31.1.52).
28 mg. (2.2.52).

La malade quitte le service le 5 février 1952. Grossesse continue.

Observation N° 2 (Service Rivière, N° 750).

Mme Thom..., Igeste de 21 ans, grossesse de deux mois environ.

Petites pertes de sang depuis sept jours.

A subi dès son entrée dans le service (9 mars 1951) un traitement au lutogyl 10 pendant deux jours (une ampoule le 9, une ampoule le 10.3.51).

G.B.S. : 40 mg. (14.3.51).

La malade quitte le service le 23 mars 1951. Grossesse continue.

Observation N° 3 (Service Rivière, N° 533).

Mme Bac..., Vgeste de 36 ans. Grossesse de cinq mois et demi, douleurs à type de coliques utérines depuis quelques jours, pas de pertes.

Dès son entrée on lui fait un dosage de G.B.S. : 45 mg. (3.10.51).

Grossesse continue.

Observation N° 4 (Service Rivière, N° 661).

Mme Gar..., Igeste. Grossesse de deux mois et demi, douleurs et pertes de sang depuis quelques jours.

G.B.S. : 24 mg. (13.11.51).
Quitte le service le 17 novembre 1951. Grossesse continue.

Observation N° 5 (Professeur Rivière).

Mme de Bl..., Igeste de 24 ans. Grossesse de quatre mois environ, hémorragies importantes depuis quelques jours.
Grenouilles hpophysect. + + +.
Traitée au lutogyl.
G.B.S. : 225 mg. (20.6.51).
216 mg. (26.6.51).
Grossesse continue.

Observation N° 6 (Service Magendie, N° 133).

Mme Per... Grossesse de trois mois. Menace d'avortement.
Grenouille + 1/30.
G.B.S. : 37 mg. (8.5.51).
Grossesse continue.

Observation N° 7 (Service Rivière, N° 70).

Mme Ber..., Igeste de 25 ans. Grossesse de cinq mois environ; pertes de sang et douleurs depuis quelques jours.
G.B.S. : 65 mg. (23.3.51).
Grossesse continue.

Observation N° 8 (Service Magendie, N° 152).

Mme Maz..., Igeste de 39 ans. Grossesse de trois mois. Hémorragies depuis quelques jours.
G.B.S. : 67 mg.. (1.7.51).
Grossesse continue.

Observation N° 9 (Professeur Rivière).

Mme Ober..., Igeste. Grossesse d'environ deux mois. Pertes de sang depuis six jours.
G.B.S. : 17 mg. (26.7.51).

48 mg. (30.7.51).
94 mg. (22.8.51).
F.V. : Type grossesse le 23.8.51.
Grossesse continue.

Observation N° 10 (Service Rivière, N° 5).

Mme Bus..., IIgeste de 25 ans.
Première grossesse, accouchement prématuré à sept mois; enfant mort à deux jours.
Deuxième grossesse de quatre mois.
Grossesse actuelle, trois mois et demi.
Pertes de sang et douleurs depuis quelques jours.
G.B.S. : 50 mg. (14.12.51).
Grossesse continue.

Observation N° 11 (Service Rivière, N° 1.191).

Mme Auro..., IIgeste de 25 ans. Deux enfants V.B.P., un avortement de trois mois. Grossesse actuelle de trois mois environ. Pertes de sang depuis un mois.
G.B.S. : 48 m. (27.2.52).
69 mg. (14.3.52).
Grossesse continue.

Observation N° 12 (Service Rivière, N° 27).

Mme Sim...., IIgeste de 23 ans. Grossesse actuelle de quatre mois environ. Pertes de sang et douleurs depuis une dizaine de jours pendant lesquels elle fut traitée à domicile avec trois ampoules de lutogyl 10.
F.V. : Frottis de grossesse normale.
G.B.S. : 30 mg. (2.2.51).
Grossesse continue.

Observation N° 13 (Professeur Chastrusse).

Mme Bonn..., Igeste de 40 ans. Grossesse de quatre mois et demi environ. Pertes de sang depuis deux jours, traitée

au lutogyl 10.

G.B.S. : 150 mg.)20.4.51).
180 mg. (29.5.51).

F.V. : Typique de grossesse.
283 mg. (3.7.51).

Grossesse continue.

Observation N° 14 (Professeur Chastrusse).

Mme Roch..., Igeste. Grossesse de cinq mois. Hémorragies depuis cinq jours.

G.B.S. : 74 mg. (23.7.51).

Grossesse continue.

Observation N° 15 (Maternité Pellegrin).

Mme X... Louise, Igeste. Grossesse de cinq mois et demi environ. Douleurs et hémorragies depuis quelques jours traitées par le lutogyl 10 pendant cinq jours.

G.B.S. : 20 mg. (2.2.52).
50 mg. (10.3.52).
50 mg. (28.3.52).

Grossesse continue.

Observation N° 16 (Service Rivière, N° 3).

Mme Dem..., IIIgeste de 30 ans. Grossesse de quatre mois environ. Pertes de sang depuis un mois.

G.B.S. : 35 mg. (12.12.52).

Grossesse continue.

Observation N° 17 (Service Magendie, N° 1.371).

Mme Deb..., Igeste de 22 ans. Grossesse de cinq mois et demi. Pertes de sang et douleurs depuis quatre jours.

G.B.S. : 47 mg. (12.2.52).
54 mg. (1.4.52).
39 mg. (25.4.52).

Grossesse continue.

Observation N° 18 (Service Rivière, N° 53).

Mme Bar..., Vgeste de 21 ans. Grossesse deux mois et demi environ. Pertes de sang et douleurs depuis quelques jours.
G.B.S. : 24 mg. (8.3.51).
Grossesse continue.

Observation N° 19 (Service Mâgendie).

Mme Gim..., IIIgeste. Deux accouchements normaux. Grossesse actuelle deux mois et demi (26.3.52). Douleurs et température à 39° depuis quelques jours.
G.B.S. : 47 mg. (26.3.52).
Grossesse continue.

Observation N° 20 (Service Magendie).

Mme Pip..., Igeste. Grossesse de trois mois et demi (21.1.52). Pertes de sang depuis cinq jours.
G.B.S. : 23 mg. (21.1.52).
Grossesse continue.

Observation N° 21 (Docteur Carrère).

Mme Car..., IVgeste, 25 ans. Deux avortements antérieurs de deux mois et demi. Grossesse actuelle avec les dernières règles du 25.10.52. Pertes de sang et douleurs depuis le 14.12.51.
G.B.S. : 42 mg. (14.12.51).
37 mg. (31.1.52).
62 mg. (12.2.52).
70 mg. (20.3.52).
96 mg. (13.5.52).
Accouchement normal à terme le 29 juillet 1952.

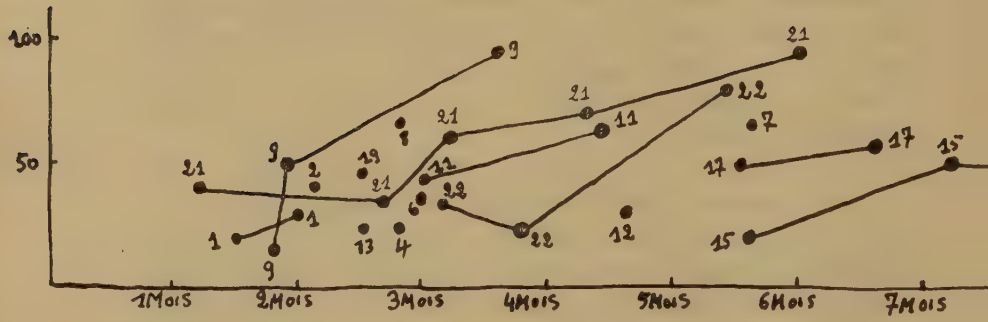
Observation N° 22 (Professeur Mahon).

Mme Mac..., Igeste de 40 ans. D. R.: début décembre 1951. Douleurs et petites pertes dès le début de la grossesse qui

ont nécessité aussitôt un traitement au lutogyl stilbœstrol prolongé.

G.B.S. : 39 mg. (14.3.52).
26 mg. (28.4.52).
87 mg. (5.6.52).
103 mg. (7.7.52).

Grossesse continue.



Nous constatons ainsi, d'une façon générale, un « redressement » des courbes d'élimination des G.B.S., mais gardons-nous, cependant, de crier victoire, et encore moins d'abandonner ces malades à partir du sixième mois, comme le préconisent les Smiths, car il arrive parfois que de nouvelles alertes viennent perturber, sinon interrompre, l'évolution de la grossesse. Ce fut par exemple le cas de Mme Dem... (obs. n° 17) qui, ayant quitté le Service du Professeur Magendie en bon état et avec un bon pronostic, eut une nouvelle menace deux mois plus tard, qui se termina par un accouchement prématuré à 7 mois, dans le Service du Professeur Rivière. En conséquence, dans tous ces cas, une « expectative armée » nous paraît utile : dosages successifs de G.B.S. et P.G. environ tous les quinze jours, et au moindre fléchissement des courbes d'élimination, instituer un traitement hormonal approprié.

II. - **Menaces d'avortement suivies d'expulsion de l'œuf.**

Ici, nous avons relevé vingt-trois cas suivis, pour la plupart, jusqu'à la veille ou le jour même de l'expulsion. La représentation graphique des dosages de G.B.S. qui ont été faits pour ces malades et les observations correspondantes sont rapportées ci-dessous.

Observation N° 1 (Service Magendie, N° 187).

Mme Dup..., Igeste de 30 ans. D. R. : 6.4.51. Pertes de sang et douleurs depuis le 1.6.52.
G.B.S. : 70 mg. (20.6.51).
Grenouille + + + (20.6.51).
Curettage le 22.6.51.

Observation N° 2 (Docteur Soumireu).

Mme P..., IIIgeste. Un accouchement normal en 1950. Un avortement de trois mois en décembre 1950). D. R. : février 1951. Pertes de sang et douleurs depuis le 1.5.51.
G.B.S. : 34 mg. le 17.5.51.
Expulsion spontanée d'un œuf frais le 18.5.51.

Observation N° 3 (Service Magendie, N° 189).

Mme Dem..., Igeste. D. R. : 10.5.51. Pertes de sang depuis le 25.7.51.
G.B.S. : 16 mg. (26.7.51).
30 mg. (30.7.51).
30 mg. (9.8.51).
Curettage le 14.8.51.

Observation N° 4 (Service Magendie, N° 135).

Mme Cail..., Igeste. D. R. : 13.2.1951. Pertes de sang et douleurs depuis le 4 mai.
Grenouille — à 2 cc. le 23 mai.
G.B.S. : 0.
Curettage le 23 mai.

Observation N° 5 (Service Magendie, N° 309).

Mme Tart..., Ilgeste. Pas de retour de couche depuis l'accouchement en février 1951. Le 18 juin 1951, pertes de sang.
Grenouille + + + au 1/20 le 18.6.51.
G.B.S. : 88 mg.
F.V. : type superficiel, cellules isolées, picnose.
I.A. : 15 %.
G.B.S. : 41 mg. (26.6.51).
Curettage le 26.6.51 pour avortement en voie d'achèvement.

Observation N° 6 (Servicee Magendie N° 1.015).

Mme Gast..., Vgeste de 44 ans. D. R. : 15.12.51. Pertes de sang avec caillots importants le 1.2.52.
G.B.S. : 8 mg. 2.2.52).
18 mg. 5.2.52).
P.G. : 0.
Curettage le 5.2.52.

Observation N° 7 (Service Magendie, N° 481).

Mme Cuint..., VIgeste de 30 ans. D.R. : 6 août 51. Pertes de sang depuis le 21 septembre.
Deux grenouilles +
G.B.S. : 43 mg. (21.9.51).
0 mg. (1.10.51).
Expulsion spontanée d'un œuf en rétension le 18.10.51.

Observation N° 8 (Service Rivière).

Mme Mouf..., Vgeste de 29 ans. D. R. : 29 juin 1951. Pertes de sang et douleurs depuis le 5 août.
Grenouille +, le 8.8.51, G.B.S. : 41 mg.
le 13.8.51, G.B.S. : 12 mg.
La malade sort du service le 25 août 1951, revient le 4 septembre 1951 pour expulser son fœtus dès son arrivée.

Observation N° 9 (Service Magendie, N° 436).

Mme Bert..., VIIIgeste de 33 ans. Hyperthyroïdie. Grossesse de deux mois le 8 septembre 1951. Douleurs et pertes de sang depuis le 1.9.51.

Grenouille +, le 8.9.51, G.B.S. : 4 mg.
le 13.9.51, G.B.S. : 12 mg.

Curettage le 13.9.51.

Observation N° 10 (Docteur Boursier).

Mme Mau..., Vgeste. Trois accouchements normaux. Un avortement. Grossesse actuelle de trois mois le 10.10.51. Pertes de sang et douleurs depuis le 15.9.51.

G.B.S. : 38 mg. le 24.9.51.
60 mg. le 2.10.51.
25 mg. le 10.10.51.

Expulsion spontanée d'un œuf en rétention (cinq jours), le 15.10.51.

Observation N° 11 (Service Rivière, N° 489).

Igeste de 24 ans. D. R. : 30 avril 1951. Hémorragies et douleurs le 28 septembre; le 8 octobre, devant la persistance de ces troubles et la chute de l'élimination des G.B.S., la malade reçoit des pellets de cristaux de progestérone.

G.B.S. : 129 mg. le 25.9.51.
42 mg. le 28.9.51.
32 mg. le 9.10.51.
66 mg. le 10.10.51.
77 mg. le 15.10.51.

Expulsion et curage le 18 octobre.

Observation N° 12 (Service Magendie, N° 579).

Mme Lar..., VIgeste. D.R. : 25 juin. Pertes de sang depuis le 11 octobre; se fait hospitaliser le 16 octobre.

G.B.S. : 33 mg. le 17.9.51.

Expulsion d'un fœtus macéré le 17.10.51.

Observation N° 13 (Service Magendie, N° 578).

Mme Cerv..., IVgeste de 30 ans. D.R. : 18 août 1951. Pertes de sang et douleurs depuis le 10 octobre.

G.B.S. : 18 mg. le 18.10.51.

Curettage le 18.10.51.

Observation N° 14 (Professeur Rivière).

Mme Duc..., Igeste de 27 ans, après cinq ans de stérilité. D.R. : 1er janvier 1951. Pertes de sang quotidiennes depuis le 25 février 1951.

G.B.S. : 46 mg. (15.3.52).

34 mg. (24.3.52), F.V. type superficiel.

Expulsion d'un œuf clair le 25.3.52.

Observation N° 15 (Service Rivière, N° 136).

Mme Gué..., IIgeste de 35 ans. D.R. : 25 janvier 1951. Pertes de sang depuis le 28 avril 1951. Entre dans le service le 3 mai 1951.

G.B.S. : 81 mg. le 4.5.51

La malade quitte le service le 8 mai ne perdant plus. Le 15 mai elle entre à Pellegrin et expulse un œuf frais.

Observation N° 16 (Maternité Pellegrin).

Mme Deba..., IVgeste de 32 ans. Grossesse de cinq mois le 20 janvier 1951. Saigne depuis le 2 décembre 1950.

G.B.S. : 76 mg. (20.1.51).

La malade quitte le service en bon état, mais revient un mois et demi plus tard expulser un œuf mort.

Observation N° 17 (Maternité Pellegrin).

Mme Guil..., IIgeste. Première grossesse, avortement de cinq mois en 1950; grossesse actuelle, D.R. : 14 août 1951. Le 3 janvier 1952, pertes de sang et douleurs pendant vingt-

quatre heures. Elle entre dans le service le 4 janvier.

G.B.S. : 20 mg. le 8.1.52.

La malade ayant cessé de perdre, quitte le service le 10 janvier, mais revient le 11 février pour expulser un œuf paraissant être en rétension de quelques jours.

Observation N° 18 (Maternité Pellegrin).

Mme Lop.... IIgeste de 27 ans. D.R. : 30 août 1951. Petites pertes de sang quotidiennes depuis le 31 décembre.

G.B.S. : 54 mg. le 3.1.52.

Expulsion le 12.1.52 de triplés frais.

Observation N° 19 (Service Magendie, N° 604).

Mme Br..., IIIgeste. Un enfant V.B.P.; un avortement de deux mois et demi d'éthiologie connue. Grossesse actuelle : D.R., 8 septembre 1951. Le 23 octobre, ablation d'un kyste de l'ovaire. Pertes de sang et douleurs depuis cette date.

G.B.S. : 23 mg. le 22.10.51.

Expulsion de débris placentaire le 25.10.51.

Observation N° 20 (Service Rivière, N° 1.173).

Mme Tar..., IVgeste de 28 ans. D.R. : 10 décembre. Pertes de sang et douleurs depuis le 1er mars.

G.B.S. : 5 mg. le 6.3.52.

Le 8.3.52, devant l'importance des hémorragies, curettage.

Observation N° 21 (Service Magendie, N° 407).

Mme Quel..., Igeste. D.R. : 30.6.51. Pertes de sang et douleurs depuis le 15 août 1951. Elle entre dans le service le 28 août 1951.

G.B.S. : 18 mg. le 30.8.51.

La malade quitte le service sans autorisation pour aller dans une clinique où elle fut curettée le 5.9.51.

Observation N° 22 (Professeur Rivière).

Mme Bau..., IIgeste de 28 ans. Première grossesse, avortement de deux mois et demi en 1949. Grossesse actuelle : D.R., 5 novembre. On fait un premier dosage avant toute menace.

G.B.S. : 57 mg. (19.12.51).

Le 27 janvier 1952, pertes de sang et douleurs; la malade reçoit une piqûre de lutogyl 10.

G.B.S. : 25 mg. (28.1.52).

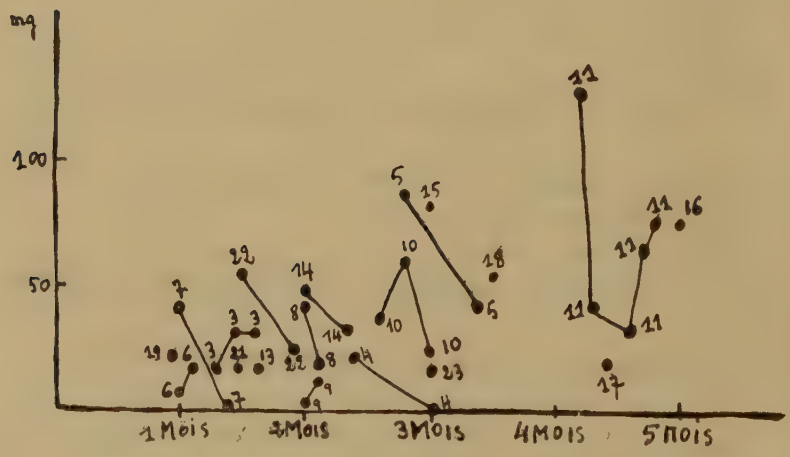
Expulsion le 4.2.52 d'un œuf frais.

Observation N° 23 (Docteur Maillet).

Mme M..., IIIgeste de 27 ans. Grossesse de trois mois environ le 16.2.52. Pertes de sang et douleurs depuis le 10 février.

G.B.S. : 19 mg. le 16.2.52.

Expulsion le 23.2.52 d'un œuf frais.



Notons dans l'ensemble la fréquence des avortements entre 1 mois 1/2 et 3 mois. Par ailleurs, nous constatons d'une façon générale que les courbes d'élimination des

G.B.S. tendent à fléchir; cependant, il arrive bien souvent que des taux élevés d'hormone précèdent un avortement. Nous pensons donc qu'il serait trop optimiste d'établir le pronostic d'une menace d'avortement sur le seul dosage de prégnandiol.

III. - Menaces d'avortement à répétition.

C'est le chapitre le plus décevant de l'obstétrique, malgré l'opinion, hélas un peu trop optimiste semble-t-il, des auteurs parisiens et lyonnais. Sans aller jusqu'à l'incrédulité absolue de Colvin et Bartholoner, qui estiment inutile toute thérapeutique hormonale et vitaminique et se contentent de sédatifs banaux dans toutes les menaces d'avortement (1.370 observations), nous nous rallions à l'opinion de Levy-Solal et Grasset, qui pensent que « les avortements à répétition constituent le problème étiologique le plus important et le plus difficile. Il est loin, aujourd'hui, d'être résolu. Il s'explique très incomplètement dans la plupart des cas par les étiologies dites classiques, et pour tenter de l'éclaircir, les travaux modernes ont dû recourir à de nombreuses pathogénies d'ordre humoral, biologique, hormonal ou génétique, dont la part de vérité est encore impossible à délimiter actuellement. Il en résulte que la thérapeutique reste le plus souvent décevante. »

Une douzaine d'avortements à répétition ont fait l'objet de notre étude, que nous avons répartie en deux catégories :

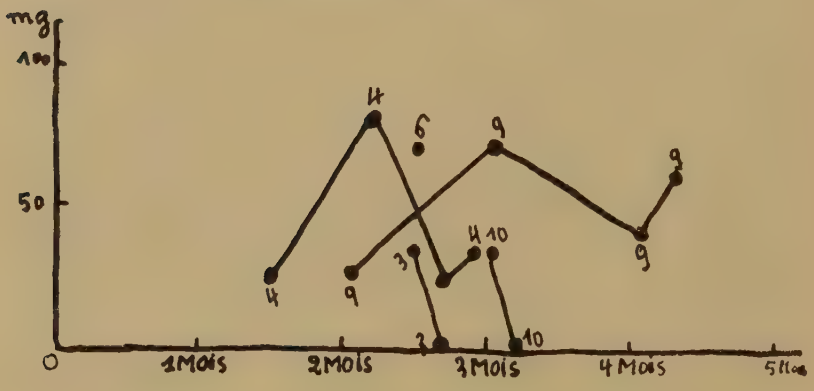
1° Les « avortements dits habituels », dans lesquels nous proposons d'inclure toute malade ayant déjà à son passif plusieurs avortements. et qui n'a *jamais* mené une grossesse à terme;

2° Les « avortements dits à répétition », qui ne différeraient des précédents que par l'alternance des avortements

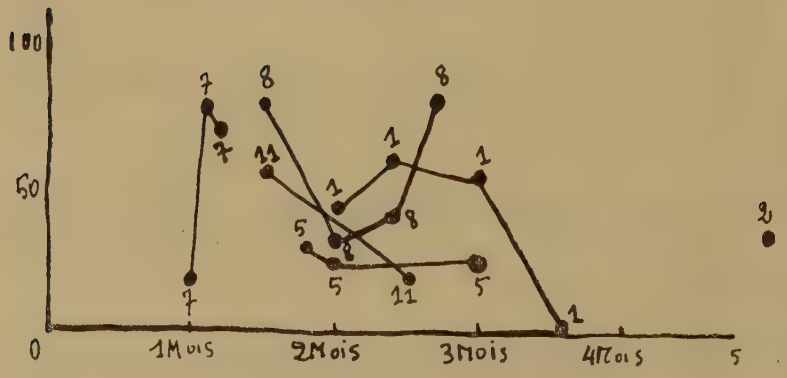
et des grossesses évoluant jusqu'à terme avec enfants vivants.

Ci-dessous, les deux graphiques représentant l'ensemble de ces deux catégories d'avortement, à la suite desquels nous rapportons les observations correspondantes.

« Avortements habituels ».



« Avortements à répétition ».



Observation N° 1 (Consultation Stérilité et Mortinatalité).

Mme Lor..., VIIgeste de 32 ans. Trois grossesses à terme (1938, 1940, 1942); trois avortements au sixième mois (1947, 1948, 1949); grossesse actuelle : D.R., 8 janvier 1951. Petites pertes de sang intermittentes dès le début de la grossesse.

G.B.S. : 40 mg. le 15.3.51.
60 mg. le 2.4.51.

F.V. : type grossesse, mais tendance à l'éosinophilie.

G.B.S. : 55 mg. le 11.5.51.

F.V. : augmentation de l'éosinophilie et quelques cellules superficielles.

G.B.S. : 0 mg. le 8.6.51.

F.V. : type superficiel. I.A. : 100 %.

Expulsion le 12.6.51 d'un œuf paraissant être en rétention depuis quelques jours.

Observation N° 2 (Professeur Mahon).

Mme Caz..., Vgeste de 35 ans. Première grossesse : accouchement à terme (1947); deuxième grossesse : avortement, un mois et demi (1949); troisième grossesse : avortement, deux mois (1950), malgré traitement anti-spécifique; quatrième grossesse : avortement, quatre mois et demi (1951); même traitement. Grossesse actuelle : D.R., 6 octobre 1951. Petites pertes de sang dès le début de la grossesse ayant nécessité repos prolongé au lit.

G.B.S. : 32 mg. le 26.3.52.

Expulsion le 27.3.52 d'un œuf frais.

Observation N° 3 (Professeur Rivière).

Vgeste nullipare, de 23 ans, incompatibilité familiale, quatre avortements antérieurs, grossesse actuelle : D.R., 7 mars 1951. Traitement préventif au lutogyl dès le retard de règle,

pertes de sang à partir du 18 mai.

G.B.S. : 35 mg. le 28.5.51.
0 mg. le 1.6.51.

Avortement se fait le 3.6.51 (œuf avasculaire).

Observation N° 4 (Professeur Rivière).

Mme Cuv..., plusieurs avortements antérieurs; incompatibilité RH.; grossesse actuelle, D.R., 11 janvier 1951; pertes de sang depuis le 5 avril, traitée par œstrogènes.

G.B.S. : 27 mg. le 13 mars.
80 mg. le 30 mars. F.V. : type grossesse.
23 mg. le 9 avril.
33 mg. le 16 avril.

Avortement se fait le 22 avril.

Observation N° 5 (Docteur Jaubert).

Mme Ber..., IVgeste; première grossesse, avortement, trois mois (1948); deuxième grossesse : accouchement prématuré, sept mois (1949) (malf.); troisième grossesse : avortement, trois mois (1950); grossesse actuelle : D.R., 13.11.51; pertes de sang irrégulières depuis le début.

G.B.S. : 32 mg. le 18.1.52, F.V. typique de gros.
26 mg. le 26.1.52.
25 mg. le 5.6.52, F.V. : identique.

Avortement d'œuf clair le 9.2.52.

Observation N° 6 (Professeur Mahon).

Mme Lac...,XIVgeste nullipare. Grossesse de deux mois et demi le 4.1.51. Petites pertes irrégulières depuis le début.

G.B.S. : 70 mg. le 4.1.51.

Avortement se fait le 21.1.51, c'est-à-dire à trois mois comme pour les treize avortements antérieurs.

Observation N° 7 (Professeur Rivière).

Mme Dup... Sept grossesses à terme, cinq avortements jeunes d'environ un mois et demi. Grossesse actuelle : D. R. 20 avril. Pertes de sang depuis le 24.6.51, traitée par œstrog.

G.B.S. : 18 mg. le 27 juin.
79 mg. le 30 juin.
70 mg. le 6 juillet.

Curettage le 9 juillet.

Observation N° 8 (Professeur Rivière).

Mme de S.-M..., 44 ans. Sept grossesses à terme, trois avortements intercallés. Grossesse actuelle 2 avril 1951. Petites pertes de sang irrégulières depuis le début, traitée par œstrog.

G.B.S. : 80 mg. le 31 mai.
30 mg. le 16 juin.
40 mg. le 22 juin.
80 mg. le 28 juin.

Grenouille — le 2 juillet.

Avortement et curettage le 10 juillet 1951.

Observation N° 9 (Professeur Chastrusse).

Mme Cap..., IVgeste. Trois avortements antérieurs (deux mois, cinq mois, cinq mois et demi). Grossesse actuelle : D. R., 5 juin 1951. Petites pertes de sang irrégulières depuis le 10 août 1951.

G.B.S. : 26 mg. le 17 août.
70 mg. le 15 septembre.
40 mg. le 17 octobre.
62 mg. le 22 octobre.

Le 29 octobre, expulsion d'un œuf vivant qui meurt quelques minutes plus tard.

Observation N° 10 (Service Rivière, N° 552).

Mme Pouy..., IVgeste de 25 ans. Deux avortements antérieurs de deux mois. Grossesse actuelle : D. R. 4.7.51. Pertes de sang depuis le 10 octobre.

G.B.S. : 33 mg. le 11.10.51. F.V. : anorm. de gros.
0 mg. le 16.10.51.

Curage le 17 octobre.

Observation N° 11 (Professeur Rivière).

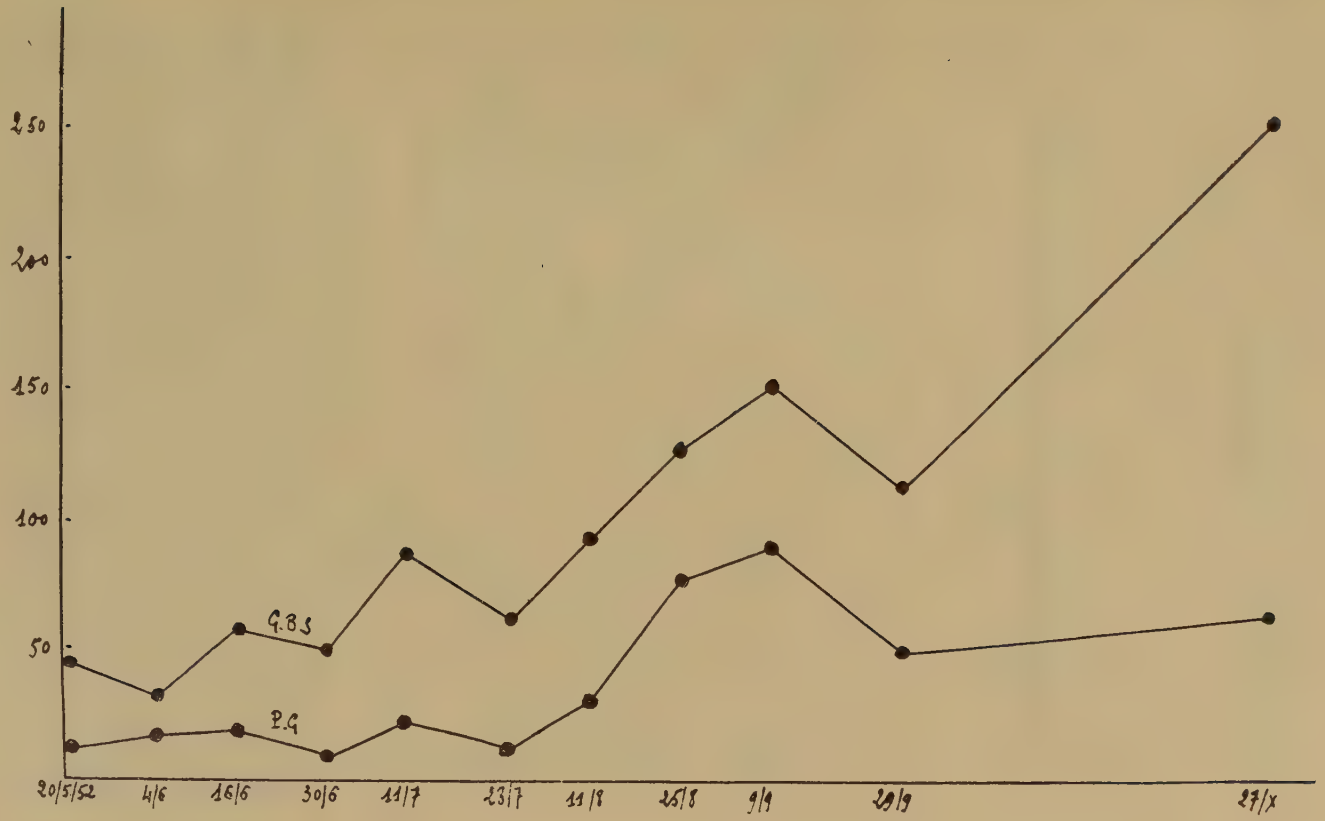
Mme B..., 21 ans. Un avortement de deux mois en 1949. Une menace d'avortement au deuxième mois conjurée 1950. Grossesse actuelle : D.R. fin octobre. Pertes de sang depuis le 27 janvier. Traitée au lutogyl 5.

G.B.S. : 57 mg. le 22.12.51.
25 mg. le 28.1.52.

Expulsion en bloc le 4-2-52.

Observation N° 12 (Professeur Mahon).

Mme de Las..., IVgeste de 30 ans. Trois avortements antérieurs de un mois et demi entre 1949 et 1950. Grossesse actuelle : D.R. 19 mars 1952. Petites pertes de sang à un mois et demi. Traitée au lutogyl et au stilbœstrol depuis. Cette malade constitue le seul cas des avortements à répétition que la surveillance et la thérapeutique hormonale ont *peut-être* aidé à conjurer. Aussi avons-nous estimé utile d'isoler ses courbes d'élimination des G.B.S. et P.G. pour vous les développer sur un graphique à part ci-dessous :


250
200
150
100
50
G.B.S
P.G
20/5/52
4/6
16/6
30/6
11/7
23/7
11/8
25/8
9/9
29/9
27/x

CHAPITRE V

LE PREGNANDIOL DANS LES « DYSGRAVIDIES »

Les « dysgravidies », encore appelées « intoxications gravidiques », ou, selon une terminologie volontairement vague, semble-t-il, « les gestoses », représentent tous les syndromes pathologiques observés au cours de la gestation, qui sont nettement conditionnés par celle-ci et disparaissent parfois avec elle; syndromes très divers sur lesquels règne encore, il faut bien l'avouer, une certaine obscurité, mais qui semblent cependant, selon une idée chère à M. le Professeur M. Rivière, être liés à un déséquilibre neurovégétatif à point de départ diencéphalique. Elles sont, comme le dit Levy-Solal, l'expression d'une dysharmonie plus ou moins importante dans « la symbiose fœto-maternelle ».

Parmi ces dysgravidies figurent en particulier : les vomissements graves, les « syndromes albuminuriques », encore appelés « néphropathie gravidique » par l'Ecole Lyonnaise, ou « hypertension gravidique » par de Fritel, la môle hydatiforme et le chorio-épithéliome, enfin, la « glycosurie gravidique » et le diabète insipide.

Nous avons suivi, par des dosages de prégnandiol, faits parallèlement avec ceux des P.R.L., une quarantaine de gestantes présentant des dysgravidies plus ou moins sévères, parmi lesquelles nous relevons :

— Six cas de vomissements;
— Vingt-six cas de syndromes albuminuriques;
— Deux môles et deux chorio-épithéliomes;
— Deux diabètes;
— Deux diabètes insipides.

Il nous est difficile, sur ce petit nombre de cas, de tirer des conclusions définitives; cependant, nous sommes frappés par la constance des chiffres de G.B.S. et de P.G. relativement bas, tandis que les chiffres de P.R.L. semblent, au contraire, augmentés surtout dans les formes sévères.

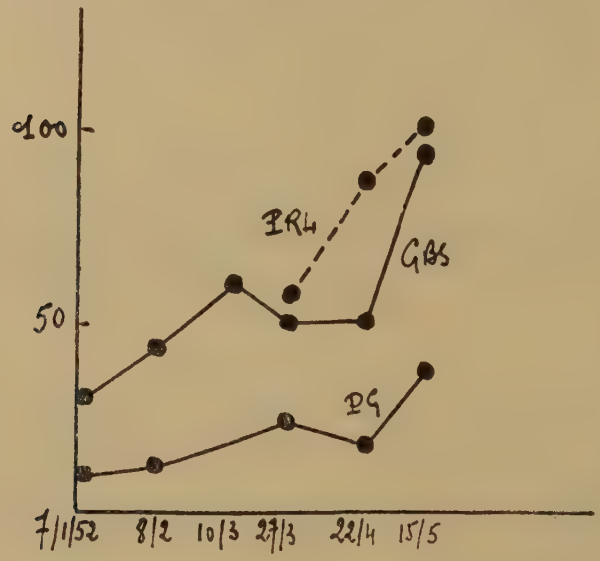
Pour éviter un inventaire qui risquerait d'être fastidieux, nous avons préféré choisir, parmi nos quarante observations, une série de sept, qui reflètent bien l'ensemble de nos résultats :

— Observation n° 1 : Un cas de syndrome albuminurique bénin.
— Observation n° 2 : Un cas de syndrome albuminurique sévère.
— Observation n° 3 : Un cas de syndrome albuminurique très sévère.
— Observation n° 4 : Un cas de vomissement grave.
— Observation n° 5 : Un cas de môle.
— Observation n° 6 : Un cas de chorio.
— Observation n° 7 : Un cas de diabète.

Observation N° 1 (Docteur Jaubert).

Mme Dij..., 27 ans, VIIgeste. Obèse (100 kg.). R.A.S. dans ses antécédents personnels et collatéraux. A chacune de ses cinq premières grossesses, légère albuminurie à partir du septième mois. Eclampsie au huitième mois de la sixième grossesse; césarienne, enfant V.P.B. Grossesse actuelle : D.R., 10.9.51. Légère albuminurie à deux mois de grossesse (6 cg.). Tension artérielle : 11,8/8. Pas d'œdème. Au sixième mois, « mouche volante », vertiges, trace d'albumine. T. A. : 16/8. Légère œdème. Diurèse : 900 cc.; Explorations rénales : R.A.S.

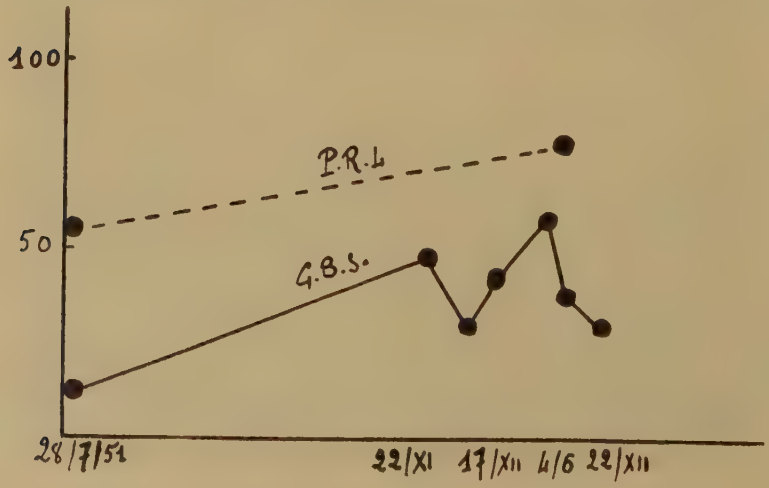
Accouchement à terme d'un enfant de 4 kg. 450, V.B.P.



Observation N° 2 (Professeur Rivière).

Mme Lurt..., Ipars de 28 ans. Néphrite azotémique antérieure à la grossesse. D. R. : 7.5.51. Dès le début de la grossesse, alb. : 30 cg. T. A. : 13,5/8.

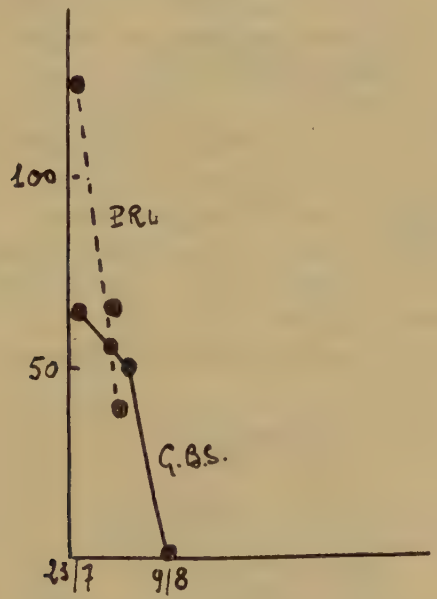
Accouchement à huit mois et demi d'un enfant de 2 kgs qui meurt quelques jours plus tard.



Observation N° 3 (Service Rivière, N° 347).

Mme Bell..., IIIgeste de 27 ans. R.A.S. dans ses antécédents et grossesses antérieures. Grossesse actuelle : D.R. mi-décembre 1950. Au septième mois de grossesse, crise épileptiforme. Alb. : 20 cg.; T° : 37,8 ; Pouls : 140 ; T.A. : 12/6 ; bruit du cœur fœtal + ; électroencéphalogramme : N.

Traitée par somnifère, gardénal, régime pendant son séjour dans le service, qui dura vingt jours. Quitte le service en bon état. Au huitième mois de grossesse (13.8.51), elle fait une poussée d'hydramnios aiguë et revient dans le service pour expulser après ponction vaginale de l'œuf un enfant de 1 kg. 840 qui meurt demi-heure après.

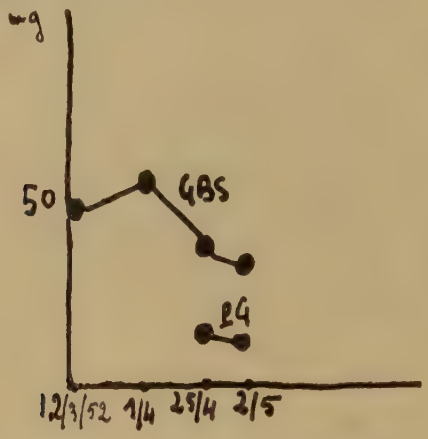


Observation N° 4 (Service Rivière, N° 1.183).

Mme Deb..., IIIgeste de 22 ans (un enfant vivant, un avortement de deux mois et demi). Grossesse actuelle : D.R. 24 septembre 1952. Au sixième mois de grossesse, menace d'interruption traitée par opiacé, repos et glace. Au septième mois vomissements graves avec amaigrissement considérable. Albu-

mine : traces ; Acétone : + + ; T.A. : 11/6.

Le 4 mai 1952, accouchement prématuré de sept mois d'un enfant de 1 kg. 650 viable.

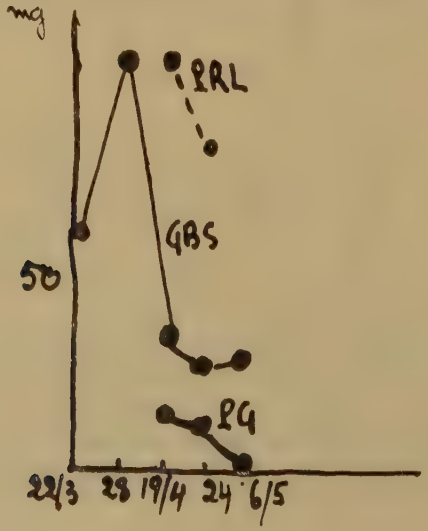


Observation N° 5 (Service Rivière, N° 1.222).

Mme And..., IIIgeste de 20 ans. R.A.S. dans ses antécédents. Grossesse actuelle : D.R. 18 décembre 1950.

Le 17 mars 1951, abblation d'un kyste lutéinique de l'ovaire gauche. Pertes de sang presque continues accompagnées de quelques douleurs depuis.

Le 8 mai 1951, expulsion spontanée d'une môle.



Observation N° 6 (Service Rivière, N° 1.157).

Mme Delp..., IIgeste de 23 ans. R.A.S. dans ses antécédents. D.R. : fin novembre 1951. A deux mois et demi de grossesse, pertes de sang rouge intermittentes.

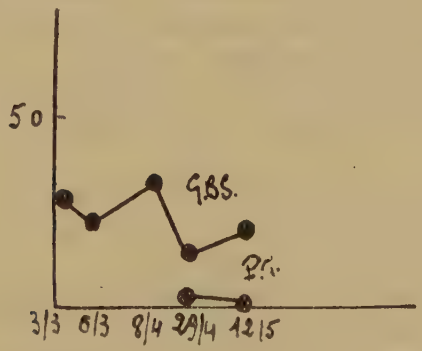
Le 1er mars, avortement molaire.

Une dizaine de jours encore après cet avortement, la Rana est + entre 500 et 1.000 unités. La malade quitte le service avec un bon état général, s'engageant à se faire suivre régulièrement à Boursier.

Le 20 mars, reprise de pertes de sang, douleurs assez intenses dans les fosses iliaques.

La malade se fait admettre à Saint-André dans le service du Professeur Lafargue, où, devant la persistance des pertes et surtout le maintien à des taux assez élevés des prolans (entre 40 et 50.000 unités lapine), le chef de service décide de faire une hystérectomie totale avec abblation d'un kyste lutéinique gauche assez important (30 *avril* 1952), qui était tordu.

Ci-dessous sa courbe d'élimination des G.B.S. après expulsion de la môle.



L'examen anatomopathologique de la pièce donne : « Villosités à stroma très délicat gorgées d'œdème. Revêtement d'aspect très inégal, tantôt composé d'une couche de syncitium, tantôt comportant couche de langhans et couche cyn-

cytiale. Entre un grand nombre de villosités existent des plasmodes plus ou moins volumineux. Les plus importants de ces amas sont souvent vacuolisés. Un certain nombre de masses plasmodiales libres flottent entre les villosités. Les noyaux des cellules de langhans sont réguliers, sans aspect de malignité. Ceux des masses plasmodiales sont assez inégaux de taille, certaines masses ne comportent que des petits noyaux, certaines autres que des noyaux volumineux, mais à peu près égaux entre eux; dans chaque groupe. Aucune monstruosité nucléaire visible.

« A noter cependant en plein stroma d'une villosité, un amas relativement important de cellules de Langhans. (Artéfact). »

(Fait au Laboratoire d'Anatomie-Pathologique de l'Hôpital Saint-André.)

Observation N° 7 (Service Rivière, N° 487).

Mme Guir..., VIIgeste de 31 ans, IIIpare. Les deux premières grossesses 1939-42, enfants pèsent respectivement 5 kg. 750, 6 kg. 250.

Deux avortements (1943, 1944), de quatre mois et de cinq mois et demi. Un accouchement à terme d'un gros enfant mort-né estimé à dix kilos en 1946.

Un avortement de deux mois en 1947.

Grossesse actuelle : D.R., 30 décembre.

C'est en début décembre que le diagnostic de diabète a été fait :

Glycosurie : 8 g. 30;
Glycémie : 1 g. 50;
Albumine : 0.

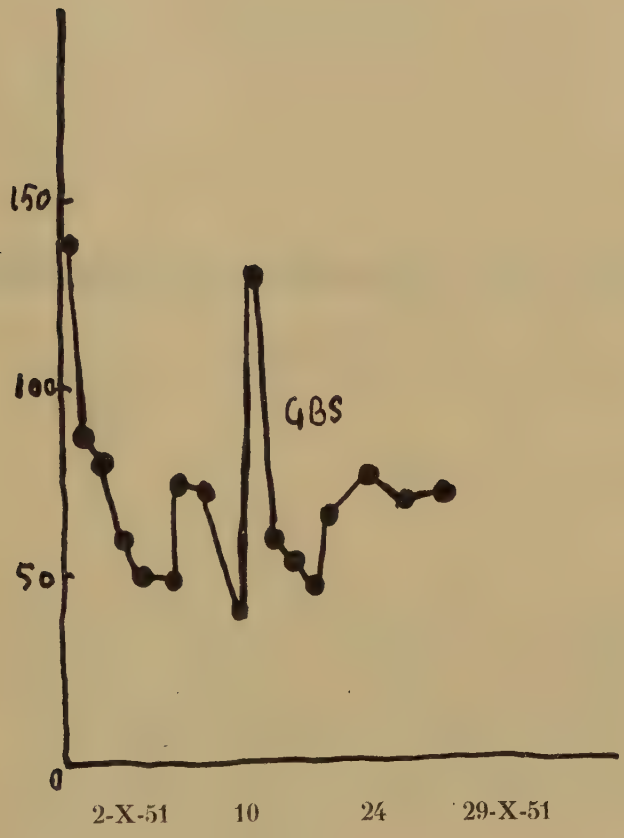
Traitée pendant toute la grossesse (Professeur Aubertin).

A fait deux comas au sixième mois.

Accouchement à terme (29.10.51), d'un enfant de 5 kg 420 V.B.P.

Après l'accouchement :

Glycémie : 1 g. 90;
Glycosurie : 20 g.;
Albumine : 10 cg.


150
100
50
0
GBS
2-X-51
10
24
29-X-51

CHAPITRE VI

PREGNANDIOL ET DIAGNOSTIC DE L'IMMINENCE DE TRAVAIL

Le problème épineux qui se dresse bien souvent devant l'accoucheur est de répondre à la question suivante que posent toutes les gestantes : « Docteur, quand pensez-vous que je vais accoucher ? » ; question qu'elles posent d'autant plus facilement que la notion de grossesse prolongée est pour elles une réalité incontestablement fréquente, et il arrive bien souvent que des gestantes même quelque peu différenciées, vivent, pendant les derniers jours de leur gestation, dans la hantise d'une prolongation qu'elles pensent inévitablement fatale pour le fœtus et peut-être même pour elles. D'autre part, les organismes de Sécurité Sociale ont fixé irrémédiablement à quatorze jours la durée d'hospitalisation prise en charge pour l'accouchement d'une gestante normale, si bien qu'il est nécessaire de n'inviter cette dernière à entrer dans une maternité que dans les deux jours ou trois au plus qui précèdent

l'accouchement. Toutes ces raisons nous ont amenés, sachant que le taux d'élimination du prégnandiol baisse en général en fin de grossesse, à suivre par des dosages assez rapprochés, des gestantes arrivant près du terme de leur grossesse en vue de tenter de faire un diagnostic d'imminence de travail.

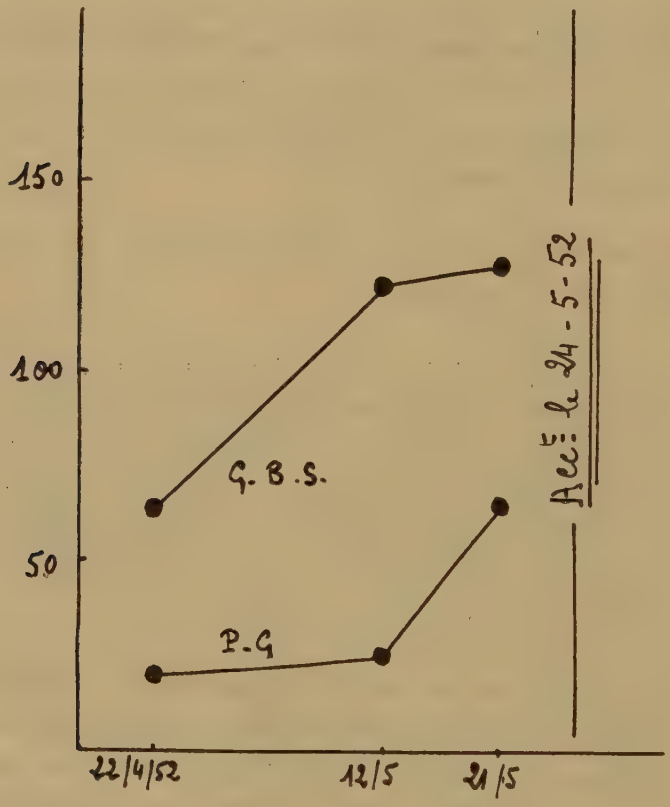
Nous avons pu suivre ainsi cinquante-neuf gestantes, dont certaines, malheureusement, ont été prises trop tard, d'autres, au contraire, abandonnées trop tôt, pour des raisons indépendantes de notre volonté. Parmi ces cinquante-neuf cas, nous distinguons :

1° Trois cas pour lesquels il n'y eut qu'un seul dosage, qui s'est avéré intéressant :

— Le premier cas se rapporte à Mme Cast... (Service Rivière, N° 123), qui est admise au pavillon des femmes enceintes pour imminence de travail; le seul dosage fait révèle un chiffre très élevé de G.B.S. (180 mg.). La malade repart chez elle et ne revient que vingt jours plus tard, accoucher d'un enfant vivant et bien portant.

— Des deux autres cas se rapportent à Mme Biel... (Service Rivière, N° 74), Mme Her... (Service Rivière, N° 480), qui entrent dans les mêmes conditions que la malade précédente, pour imminence de travail. Le seul dosage de G.B.S. qui a été fait pour chacune d'elles, a donné respectivement 70 mg. et 60 mg. (taux relativement très bas) et toutes les deux ont accouché dans les vingt-quatre heures qui ont suivi.

2° Huit cas dans lesquels les courbes d'élimination des G.B.S. nous ont paru paradoxales, n'ayant jamais amorcé de fléchissement terminal, même la veille de l'accouchement. Nous en reproduisons graphiquement ci-dessous un cas typique (Professeur Rivière, S.N.C.F.).



3° Dix cas dans lesquels l'arrêt trop précoce des dosages ne nous a pas permis, malgré une allure régulière de la courbe jusque-là, d'envisager un diagnostic éventuel d'imminence de travail.

4° Trente et un cas de malades suivies jusqu'à la veille de l'accouchement, et dont les courbes d'élimination de prégnandiol (G.B.S. seuls, ou G.B.S. et P.G.) nous ont permis, grâce à leur fléchissement régulier dans les jours qui précèdent l'accouchement, de faire un diagnostic d'imminence de travail vingt-quatre à quarante-huit heures avant. Nous avons isolé, parmi ces trente cas, deux observations qui présentent, outre l'intérêt diagnostique d'imminence de travail, l avantage supplémentaire d'avoir tranché, dans une certaine mesure , un litige entre médecin et malade sur l'âge improbable de la grossesse.

— La première observation (Professeur Rivière), concerne Mme Gol..., Igeste de 27 ans, D.R. probable... début août 1950, dont le terme se situerait aux environs du 20 mai 1951. A partir du 30 mai, le Professeur Rivière, instamment sollicité par la gestante, qui pensait faire une « grossesse prolongée », entreprend de la faire suivre par une série de dosages, qui ont infirmé la prolongation de la grossesse, puisqu'après une ascension régulière de la courbe des G.B.S., dont le plafond est atteint le 4 juin, le fléchissement s'amorce et se poursuit régulièrement jusqu'au 13 juin (à 70 mg. de G.B.S.), et le lendemain (14 juin 1951), la malade accouche spontanément d'un enfant V.P.B.

Ci-dessous, sa courbe d'élimination des G.B.S. pendant les quinze derniers jours qui ont précédé l'accouchement (fig. 5).

— La deuxième observation ((Professeur Rivière) se rapporte à Mme R..., IIIpare de 25 ans, qui, au cours d'une aménorrhée cryptogénétique de plusieurs mois, commence une grossesse dont il fut impossible d'établir le début. Le 1er août, le volume utérin est estimé à 8 mois au maximum, et les dosages de G.B.S. et P.G. sont entrepris à partir de ce moment, qui montrent une descente assez rapide des courbes d'élimination, annonciatrice d'une imminence de travail, et la malade accouche spontanément dans les vingt-quatre heures qui ont suivi le dernier dosage. (Voir fig. 6, les courbes d'élimination des G.B.S. et P.G.).

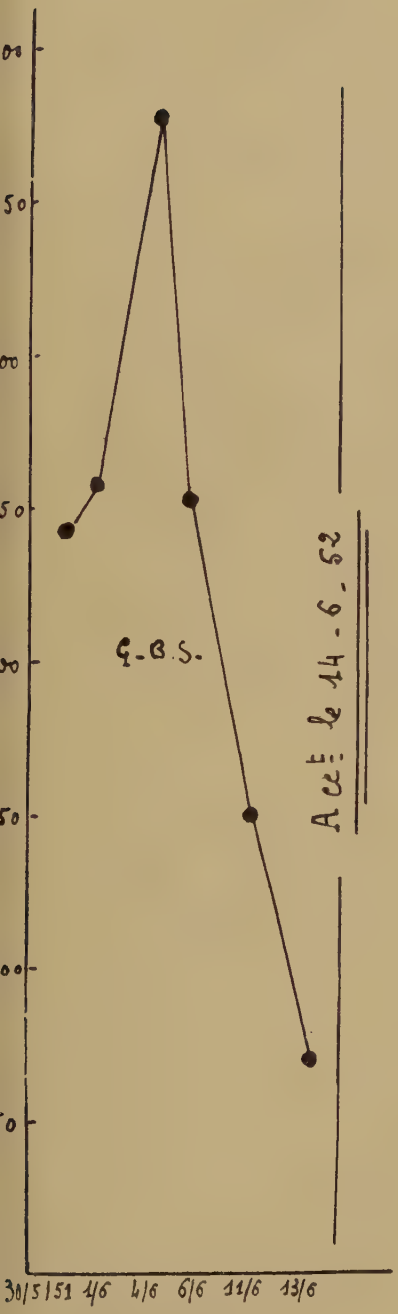


Fig. 5. — Madame Gol...

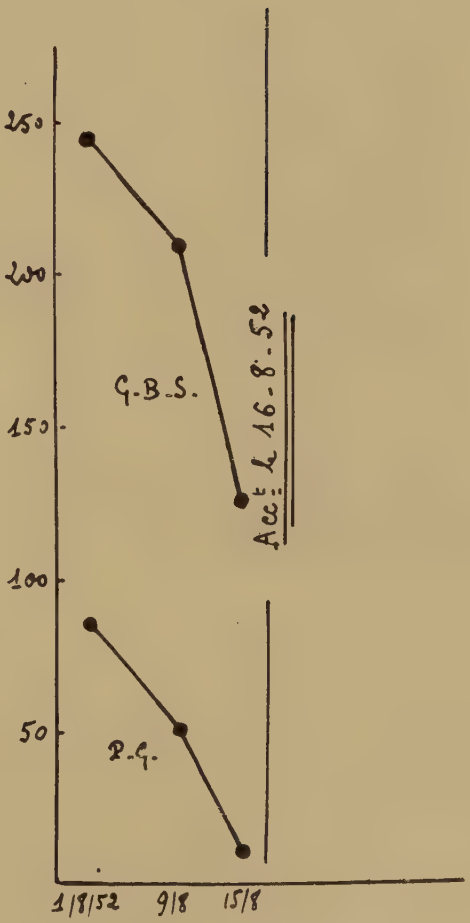
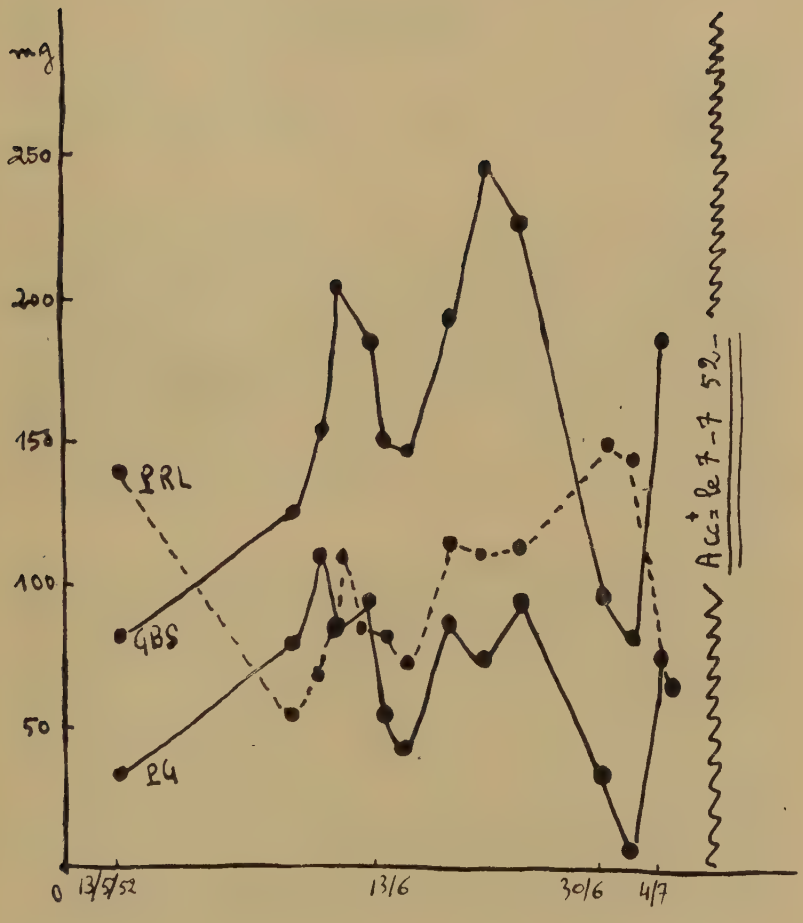


Fig. 6. — Madame R...

5° Sept cas, enfin, suivis également jusqu'à la veille ou l'avant-veille de l'accouchement, dont les courbes d'élimination, après avoir subi un fléchissement régulier annonçant une imminence de travail, remontent brusquement dans les trois derniers jours qui précèdent l'accouchement, comme l'indique le graphique ci-dessous. Et, fait assez curieux, toutes les sept malades ont dépassé de plusieurs jours (une quinzaine en moyenne) le terme prévu de leur grossesse. Il serait naturellement un peu prématuré de vouloir fonder sur l'élimination urinaire de prégnandiol (G.B.S., P.G.) un moyen de diagnostic des grossesses dites prolongées (si rares); toutefois, sommes-nous obligés de constater et d'enregistrer que statistiquement, à partir de la date probable de prolongation de la grossesse, les courbes d'élimination des G.B.S. et P.G. subissent une réascension, qui se poursuit jusqu'à l'accouchement. Ci-dessous, représenté un de ces cas, concernant Mme Dar... (Professeur Rivière), Igeste de 25 ans, toujours très bien réglée, dont le terme prévu de la grossesse se situe aux environs du 20 juin 1952 (D.R. : 5 au 10 septembre 1951), et qui n'accouche que le 7 juillet 1952.

Nous représentons ci-dessous ses courbes d'élimination de G.B.S., P.G. et P.R.L., pendant les trente jours qui ont précédé l'accouchement.


mg
250
200
150
100
50
0
13/5/52
13/6
30/6
4/7
PRL
GBS
P4
Accès le 7-7 52

CONCLUSION

Le prégnandiol, terme ultime de la dégradation de la progestérone, et vraisemblablement de la désoxycorticostérone, est considéré par la plupart des auteurs comme ayant une origine ovarienne (corps progestatif ou gestatif), surrénalienne également dans une certaine mesure, enfin depuis quelques années on tend à lui donner une origine placentaire dont la preuve expérimentale reste encore à faire.

Le rein constitue son émonctoire essentiel, et l'appréciation de son élimination urinaire est actuellement le seul moyen de dosage approximatif de la teneur en progestérone de l'organisme. Cette élimination urinaire se fait sous deux formes : sous forme de prégnandiol libre d'une part (15 %), et d'autre part, sous forme de conjugués glycuroniques (85 %), du moins dans les urines fraîches, car au fur et à mesure du vieillissement de celles-ci, il se produit une dissociation bactérienne des conjugués qui bientôt seront presque en totalité transformés en prégnandiol libre.

Les méthodes de dosages qui ont été proposées (et elles sont nombreuses), tendent précisément à mettre en évidence soit la forme conjuguée, soit la forme libre après dissociation chimique des conjugués. Parmi toutes ces méthodes, celle de Jayle, qui dose à la fois le prégnandiol glycuronique (P.G.) comme dans la plupart des autres méthodes, et un groupe de stéroïdes glycuro-conjugués et butylo-solubles (G.B.S.) nous a paru être parmi les plus précises, et surtout d'une grande simplicité technique, à la portée du clinicien.

Nous avons réalisé par cette méthode environ 2.000 dosages, soit de G.B.S. uniquement, soit de G.B.S. et P.G. mais beaucoup moins fréquemment, à plusieurs fins :

1° Pour le diagnostic précoce de la grossesse, où le dosage du prégnandiol peut servir d'appoint aux autres tests (brouha, galli-maïnini) surtout pour *infirmer* une grossesse.

2° Dans les menaces d'avortements pour lesquels on y a presque systématiquement recours. Et ici il nous semble que le pronostic de l'évolution d'une menace d'avortement, basé par certains auteurs sur le seul dosage du prégnandiol, est d'un optimisme dangereux; tout au plus permit-il de conduire un traitement hormonal d'une façon plus rationnelle.

3° Dans les dysgravidies où son taux est en général très bas.

4° Enfin dans le diagnostic de l'imminence de travail où il nous a quelquefois permis de prévoir l'accouchement d'une gestante dans les 48 heures, en nous basant sur la notion bien connue de la chute de la teneur en progestérone de l'organisme de la gestation précédant en général son entrée en travail.

Nous demeurons persuadés, que dans les années à venir, le dosage du prégnandiol urinaire, qui n'en est encore qu'à ses débuts il faut bien l'avouer, permettra d'explorer certaines fonctions de l'organisme qui se sont avérées jusqu'ici inaccessibles par les moyens actuels.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu ;

Bordeaux, le 9 février 1953,

Pour le Doyen :

L'Assesseur : R. SIGALAS.

Vu :

Le Président du Jury :

M. RIVIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 12 février 1953,

Le Recteur :

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Addler (A.-A.). — Active and inactive form of the hormone promoting Comb growth Nature. — 1934, 133, 798.

Allen (W.-N.), Viergiver (E.). — A titrimetrie method for the determination of sodium pregnandiolglucuronidate in the urine of pregnant women. — *J. Biol. Chem.*, 1941, 141, 837-852.

Aron (Max). — Sécrétions internes du placenta. — *Annales de thérapie biologique*, 1932-1933, 325, 378.
mones of placenta origin. — *Science* (New-York), 89,

Astwood, Greep. — Nomenclature of gonad-stimulating hor- 1939, 81.
— A corpus stimulating substance in the rat placenta. — *Proc. Soc. Biol.*, 1938, 28, 713.

Astwood (E.-B.), Jones (G.E.S.). — A simple method of quantitative determination of pregnandiol in human urine. — *J. Biol. Chem.*, 1941, 137, 397-407.

Bachmann (C.), Leekley (D.), Hirshmann (H.). — Excretion of sodium pregnandiolglucuronidade in normal pregnancy urine. — *J. Clin. Invest.*, 1940, 19, 801.

Bancin (D.). — Contribution à l'étude fonctionnelle du corps jaune par le dosage du pregnandiol. — Thèse méd. Paris, 1936, 48. Arnette, édit.

Bondonny (R.), Castets (P.-H.), Demanges (G.), Ballan (P.). — Résultats et considérations sur quelques dosages de prégnandiol urinaire en obstétrique et gynécologie. — *Presse Médicale*, 1951, 59, N° 19, p. 367.

Beall (D.). — The isolation of progesterone and 320 allogregnanol one from oxodrenals. — *Bioch. J.*, 1928, 32, 1957.

— A method for the isolation of pregnandiol from human pregnancy urine. — *Biochem. J.*, 1937, 31, 35-6.

Beall (D.), Reichstein (J.-T.). — Isolation of progesterone and allopregnandiolone from the adrenal. — *Nature*, 1938, 142, 479.

Beclère (C.), Simonnet (H.). — L'aménorrhée hyper-hormonale des jeunes filles, son traitement par l'hormone du corps jaune. — *Presse Médicale*, 1943, 51, 631-2.

Bender (S.). — Test de Gutermen et avortement. — *British med. J.*, 1948, 4.553, 683.

Brown (J.-S.-L.), Henry (J.-B.), Venning (E.-H.). — The urinary excretion of prolan and pregnandiol in normal pregnancy and in early and late toxemias. — *J. Clin. Invest.*, 1938, 17, 503.

Brett (A.-J.), Bardiaux (M.). — Sur l'élévation thermique au début de la grossesse. — *Sem. Hôp. Paris*, 1950, 26, 819 (23), 11-114423 C.N.R.S.

Brindeau, Hinglais (H.), Hinglais (M.). — Sécrétion gonadotrope et activité fonctionnelle placentaire. — *La Presse Médicale*, 47, 1939, 281.

Browne J.-S.-L.), Henry (J.-S.), Venning (E.-H.). — Urinary excration of sodium pregnandiol glucuronidate in normal pregnancy. — *J. Clin. Invest.*, 1937, 16, 678.

— The significance of end. assay in threatened and habitual abortion. — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1939, 38, 927-953.

Brumant (G.). — Etude critique du dosage du pregnandiol dans le pronostic de la menace d'avortement. — Thèse Paris 1949, 4L.

Butenandt (A.), Fleischer (G.). — Notiz über di katalytische hydrierung des progesterone. — *Ber. Deutsch. Chem. Gest.*, 1935, 68, 2.094-7.

Butenandt (A.), Schmidt (J.). — Uberflürung des pregnandiols i ncorps luteum hormone. — *Ber. Dert. Chem. Ges.*, 1934, 67, 1901-4.

Buttler (G.-C.), Marrian (G.-F.). — The isolation of pregnane 3 17-20 trilfrom the urine of women showing the

adrenogenital syndrome. — *J. Biol. Chem.*, 1937, 119, 565-71.

Burthiault, Dumont. — Etude de l'élimination urinaire du pregnandiol dans les néphropathies gravidiques. — *Journal de Médecine de Lyon*, 20 janvier 1952.

Buxton (C.-L.). — Pregnandiol determination essai and in clinical diagnosis. — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1940, 40, 202, 2.111.

Buxton (C.-L.), Wesphal (U.). — Recovery of pregnandiol in urine of men treated with progesterone. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1939, 41, 284-7.

Caderas de Kerlean et Jallatte (C.-S.). — Le dosage des steroïdes en obst. — *G. O.*, 50, 3, 1951.

Charvet (F.). — Elimination urinaire des hormones stéroïdes au cours de la gravide. — *Journal de Médecine de Lyon*, 20 janvier 1952.

Clovis-Charre. — Contribution à l'étude de l'élimination urinaire du « Pregnandiol » au cours de la grossesse normale. — Thèse (Faculté de Lyon), 1930.

Cope (C.-L.). — The excretion of pregnandiol and the corpus luteum. — *Clin. Science*, 1940, 4, 217, 241.

— Diagnostic value of pregnandiol excration in pregnancy des orders. — *Brit. Med. J.*, 1940, 2, 545-9.

— Excretion of pregnandiol in toxemias of pregnancy. — *Lancet*, 1940, 2, 158.

Crismer (R.). — Principe d'une méthode de dosage de l'acide pregnandiol glycuronique dans l'urine. — *C.-R. Soc. Biol.*, 1939, 132, 50-2.

Cuyler (W.-K.), Hirst (D.-V.), Power (J.-M.), Hamblen (E.-C.). — Effects of desoxycorticosteroid acetate and 17 cétosteroide on pregnandiol excration. — *Jurn. Clin. End.*, 1942, 2, 373, 376.

Cuyler (W.-K.), Ashlev (C.), Hamblen (E.-C.). — Urinary excration of pregnandiol complex by males following intramascular administration of des oxycortisosterone acetate. — *End.*, 1940, 27, 177.

David (C.-D.), Hamblen (E.-D.), Cuyler (W.-K.), Baptist (W.). — Progesterone therapy and progestin metabolism in obortion. — *J. Clin. End.*, 1942, 2, 377-2.

Dora, Hurer de Vattevine, North, Gsell. — *Journ. Clin. End.*, 1948, 8, 982.

Dreano (Jean). — Le pregnandiol. Etude chimique et physiologique. — Thèse Paris, 1946.

Fish (W.-R.), Horwitt (B.-N.), Dorfman (R.-I.). — The conversion of desoxycorticoterone to pregnandiol 3x 20x. — *Science*, 1943, 97, 227-8.

Fishman. — Studies on B Glucuronidase. — *J. Biol. Chem.*, 1939, 127, 367-73.

Florkin (M.), Crismer (R.), Duchateau (G.), Honet (R.). — Sur les glucuronides et la B glucuronidase. — *Enzymologie*, 1942, 10, 220, 223.

Florkin (M.), Crismer (R.). — Dosage photométrique des glucuroconjugués application à l'urine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, 1.277, 1.280.

Forbes (T.-R.), Hooker (C.-M.), Pfeifer (C.-A.). — Decrease in plasma levels of endogenous progesterone during renal passage. — *Endocrinology*, 1950, 47, 83 à 88. - *E. M. Endoc.*, 1951, 479.

Gutterman (H.-S.). - - A human pregnancy test based upon a color réaction of pregnandiol in the urine. — *J. Clin. Med.*, 1944, 4, 262-7.

- Action de l'injection en implantation de progestérone sur le dosage de pregnandiol. — *Journ. of Clin. Endocrin.*, 1944, t. 4, p. 262.

Hain (A.-M.), Robertron (E.-M.). - Pregnandiol excretion in menstrual cycle.

Hamblen (E.-C.), Ashley (Catherine), Baptist (Margaret). — Sodium pregnandiol glucuronide; the significance of its excretion in the urine. — *Endoc.*, 1939, 24, N° 1, 1.

Hamblen (E.-C.), Cuyler (W.-K.), Hirst (D.-V.). — Studies of progestin following intramuscular injections of progestérone. — *End.*, 1940, 27, 13-36.

Hamblen (E.-D.). — A syndrome characterized by an increased excration of sodium pregnandiolglucuronide. — *End.*, 1939, 24, 269-73.

Hamblen (E.-C.), Cuyler (W.-K.), Powell (N.-P.), Ashley (C.), Baptist (M.). — Some clinical observations upon the metabolism and utilisation of cristalline progesterone. — *End.*, 1939, 25, 13-16.

Hamblen (E.-C.), Cuyler (W.-K.), Hirst (D.-V.). — Urinary secretion of pregnandiol complex by males i following its oral excretion in following intramuscular administration of progesterone. — *End.*, 1940, 27, 169, 178.

Hamblen (E.-C.), Powell (N.-P.), Cuyler (W.-K.). — The metabolism and utilisation of progesterone. — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1939, 38, 557.

Haslewood (G.A.D.). — Chirurgical assay of urinary pregnandiol. — *J. of Endocr.*, 1948, 5, LXXIX.

— Epreuve chimique du pregnaediol urinaire. — *J. of Endoc.*, 1948, 5, 1, XXIX.

Heard (D.-R.-H.), Bauld (W.-S.), Hoffman (M.-M.). — *Steroids* : estradiol and progesterone metabolism. — *J. Biol. Chem.*, 1941, 141, 709-710.

Heard (R.-D.-H.), Hoffman (M.-M.), Mack (E.-G.). — Steroids : the structure of pregnandiol glucuronide from human regnancy urine. — *J. Biol. Chem.*, 1944, 155, 607, 14.

Hechter (O.). — Comparison between gravimetrie and redaction methods for determination of pregnadiolglucuronidate. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1942, 49, 299-302.

Hemingway (A.), Pryde (J.), Williamx (R.-T.). — The site and Mechanism of the formation of conjugated glucuronic acid. — *J. Biochem.*, 1934, 28, 136, 142.

Henderson (J.), Maclagan (N.-F.), Wheatley (V.-R.), Wilkinson (J.-H.). — Dosage du pregnandiol urinaire comme test de la grossesse. — *J. Endocr. G. B.*, 1949, 6, 41 (53).

Hinglais (H.), Hinglais (M.). — Emploi de la lapine adulte

castrée pour le dosage de la progestérone. — *C. R. Soc. Biol. Fr.*, 1930, 144, 903 à 904.

Hoffman (M.-M.), Kasmin (V.-E.), Browne (J.-S.-L.). — The excretion of pregnandiol following the administration of desoxycotricosterone acetate to rabbits. — *J. Biol. Chem.*, 1943, 147, 259-260.

Hubert (D.). — Determination of pregnandiol in urine for diagnostic furposes. — *Biochem. J.*, 1947, vol. 41, N° 4, p. 609.

— Dosage du pregnandiol urinaire dans un but diagnostique. — *The Bioch. J.*, 1947, 41, 609.

Jayle, Creepy, Wolf. — Evaluation colorimétrique du pregnandiol urinaire. — *Bulletin de la Soc. de Chimie Biol.*, t. 25, N° 7fi juillet-sept. 43, p. 308-317.

Jayle, Libert. — Dosage colorimétrique du pregnandiol glycosurique au cours du cycle menstruel et de la grossesse. — *Brillet Sec. Chimie Biol.*, t. 28, avril-juin 1946, 372-381.

Jayle (M.-F.). — Exploration de la fonction endocrienne de la gestation. — *Gyn. et Obst.*, 1950, 49, 336.

— Exploration de la fonction endocrinienne de la gestation. — Paris, *Gyn. Obst.*, tome 49, N° 4, 1950.

— Elimination urinaire des hormones ovariennes. — In *Exposés annuels de biochimie médicale.* Quatrième série, pages 191-218. Paris 1944, Masson édit.

— Détermination des stéroïdes urinaires au cours de la gestation. — *Presse Médicale*, 19 mars 1952.

Jayle (M.-F.), Crépy (O.), Tiprez (T.). — Elimination des glycuronidates butylosolubles au cours de la grossesse. — *Annales d'Endocrinologie*, 1949, 10/2, 155 (160).

Jayle (M.-F.), Crépy (O.), Mesclin (F.). — *Ann. d'End.*, 1949, 9, N° 2, 145.

Jayle (M.-F.), Libert (O.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1947, N° 2, pp. 92-123.

Jayle (M.-F.), Crépy (O.), Wolf (P.). — Evaluation colorimétrique du pregnandiol urinaire. — *Bull. Soc.*

Chem. Biol., 1943, 25, 308-17.

Jayle (M.-F.), Decourt (J.), Crépy (O.). — Modifications des stéroïdes urinaires d'origine hormonale après administration d'œstrogènes chez l'homme. — *Annales d'End.*, 1949, tome 10, N° 4.

— Elimination des glycuronidates butylosolubles et de leur action acétononsoluble contenant le pregnandiol chez l'homme normal et dans certains cas de féminisme (gynécomastie, homosexualité). — *Annales d'End.*, 1949, tome 9, N° 2.

Jayle (M.-F.), Vallin (Y.), Crépy (O.). — Elimination des glycuronidotes butylosolubles et de leur fraction acétoprécipitable au cours de cycles hyperfolliculiniques, hypolutéiniques et hypofolliculiniques. (Paraîtra comme mémoire). — *Annales d'End.*, 1949, tome 10, N° 4.

Jayle (M.-F.), Crépy (O.), Tiprez (T.). — Elimination des glycuronidates butylosolubles au cours de la grossesse. — *Annales d'End.*, 1949, tome 9, N° 2.

Jayle (M.-F.), Vallin (Y.). — Patogénie et traitement de l'hyperfolliculinie. — Paris, *Extrait des comptes rendus de la Soc. Franç. de Gyn.*, XX^{e} année, N° 6, p. 201, oct. 1950.

Jayle (M.-F.), Vallin (Y.), Vandel (E.). — Résultats expérimentaux et cliniques obtenus avec les hormones œstrogènes et lutéales appliquées sur la peau. — *Extrait du Bull. de la Soc. Gyn. Obst.*, Paris, tome 2, N° 4bis, 1950.

Jones (C.-E.-S.), Delfs (E.), Stran (H.-M.). — Chorionic gonadotropin and pregnandiol values in normal pregnancy. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1944, 75, 359-376.

Jones (H.-W.), Weill (P.-G.). — The corpus luteim hormone in early pregnancy. — *J. Amer. Med. Asso.*, 1938.

Marker (R.-E.), Kamm (O.), Crookes (H.-M.), Darwood (T.-S.), Wittle (E.-L.), Lawson (E.-L.). — Pregnadiols form

pregnancy urine. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1938, 60, 210-211.

MARKER (R.-E.), KAMM (O.), CROOKES (H.-M.), OAKWOOD (L.-S.), LANSON (E.-J.), WITTLE (E.-L.). — Pregnadiols in pregnancy urines of mares. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1937, 59, 2.297.

MARRIAN (G.-F.), GOUGH (N.). — L'isolement du pregnandiol 3x one 20 des produits d'hydrolyse, du pregnandiol glycuronidate de sodium. — *Biochem. J. G.B.*, 1946, 40, 376.

ODELL (A.-D.), MARRIAN (G.-F.). — Some observations of the constitution of the pregnandiol occuring in the urine of pregnant mares. — *J. Biol. Chem.*, 1938, 125, 333-40.

— A note of the présence in human pregnancy urine of an acid hydrolisable combined from of pregnandiol. — *Biochem. J.*, 1946, 30, 1.533-35.

ORDYNEC (G.-V.). — Dosage du pregnandiol dans l'urine (en russe). — *Akushersiv. Ginekol. S.S.R.S.*, 1950, N° 2, 24, 8, 11.118881. C.N.R.S.

PARKS (A.-E.), MC DONALD (M.), MACK (H.-C.). — Technic of the pregnandiol precipitation test. — *Harp. Hosp. Bull. Detroit.*, 1949, 7, 219; *E. M. Endoc.*, 1950, 1.248.

PATTEE (J.-C.), VENNING (E.-H.), BROWNE (J.-S.-L.). — The effect of œstrognes on the pregnandiol out put during the menstrual cycle. — *End.*, 1940, 27, 720-26.

PERZ MUNOZ (R.), FIERRO DEL RIO (L.), ARRIETA AUPART (D.). — La recherche du pregnandiol comme réaction du diagnostic de la grossesse et de pronostic dans la menace d'avortement. — *Rev. Med. Hosp. Gen. Mex.*, 1, 1949, 12/9, 525-536. C.N.R.S., 12-105054.

PIGEAUD (H.), BURTHIAULT (R.), BETHOREX (R.). — Contribution à l'étude du pregnandiol, son élimination au cours de la grossesse. — *G. et O.*, t. 49, N° 4, 1950.

PIGEAUD (H.), DUBREUIL (H.). — *Gyn. Obst.*, 1947, tome 46, N° 2, p. 148.

Elimination du pregnandiol chez le F. E. normale en

fin de grossesse et pendant le travail. — *Gyn. Obst.*, t. 46, 1947, p. 198.

Pigeaud (H.), Burthiault (R.), Bethoux (R.). — Contribution à l'étude du pregnandiol, son élimination du cours de la grossesse. — *Gyn. Obst.*, t. 49, N° 4, 1950.

— Contribution à l'étude du pregnandiol, son élimination au cours de la grossesse. — *Gyn. et Obst.*, 1950, 49, 369.

— Trois observations de môles hydatiformes suivies de chorio-épithéliome et après l'hystérectomie. — *Bull. Assoc. Gyn. et Obst.*, 1949, 1, 362.

Pigeaud (H.), Burnod (A.). — Trois observations de môles hydatiforme avec dosage répétés du pregnandiol urinaire. — *Gyn. et Obst.*, 1948, 47, 259.

Pigeaud (H.), Charvet. — Notre expérience du traitement hormonal de l'avortement à répétition. — *Rev. Franç. de G. O.*, sept.-oct. 1951.

Pigeaud (H.), Magnin (P.), Notter (A.), Connet (J.). — Prophylaxie des avortements involontaires à répétition. — *Journal de Méd. de Lyon*, 20 janv. 1952.

Pigeaud (H.), Charvet (F.), Bethoux (R.), Burthiault (R.), Dumont (M.). — *Le Journal de Méd. de Lyon*, 33e année, N° 769, 20 janvier 1952 :

1° Elim. urin. des hormones stéroïdes au cours de la grossesse (Charvet).

2° Dosage de prégn. urinaire (Bethoux).

3° Etude de l'élim. ur. du prégn. dans les névropathies gravidiq. (Burthiault, Dumont).

4° Etude de l'él. du pr. dans la môle et le chorio. (Burthiault, Garnier, Fournié).

5° Prophylaxie des avort. involontaires à répétition (Pigeaud, Magnin, Notter, Gonnet).

Pigeaud (H.), Dubreuil (P.), Arto (J.). — Elimination du prégnandiol chez la femme enceinte normale. — *Gyn. Obst.*, 1947, 46, 221.

Portes (L.), Simonnet (H.), Robey (M.). — Absence d'élimination urinaire de prégnandiol au cours d'un cycle arti-

ficiel. Substitution de la desoxycorticosterone à la progestérone au cours d'un cycle artificiel de règles : absence de réaction progestationnelle. — *Ann. d'End.*, 1943, 4, 122-23.

Rivoire (R.), Buel (G.). — Un test clinique de la grossesse. Le dosage du glycuronate de prégnandiol. — *La Semaine des Hôpitaux*, 24e année, N° 50, page 1.634.

Seguy (J.), Robey (M.), Piaux (G.). — La réaction de Guterman et le diagnostic de la grossesse. — *Gyn. et Obst.*, tome 49, N° 4, 1950.

Simonnet (H.), Beclère (C.). — Valeur biologique et signification des dosages d'hormone gonadotrope de folliculine et de pregnandiol dans les urines. — *Presse Médicale*, 1943, 51, 91-2.

Simonnet (H.), Robey (M.). — Le corps jaune, étude biologique, clinique et thérapeutique. — Paris, 1939, Masson, édit., 170.

Smith (O.-W.). — Dosage du prégnandiol dans l'urine de femme enceinte. Influence de la méthode sur les résultats. — *J. Clin. Endoc. U.S.A.*, 1950, 10, 496 à 510. C.N.R.S., 11, 127087.

Smith (I.-T.), Werthessen (N.-T.). — Chorioepithelioma associated with tubal pregnancy and pulmonary metastases. High gonadotrophin and low pregnandiol values. — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1941, 41, 153-56.

Sommers (S.), Lawley (T.), Hertig (A.). — Une étude du placenta dans la grossesse traitée par le stilboestrol. — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1949, 58, 1.010-1.013.

Sommerville (I.-F.), Clayton (B.-E.), Marrian (G.-F.). — Effet du diéthystilboestrol sur l'excrétion urinaire du prégnandiol et de l'oestrogène-endogène pendant la grossesse. — *Lancet, G. B.*, 1949, 256, 680 (2), 11-101864, C.N.R.S.

Sommerville (I.-F.), Marrjan (G.-F.), Kellar (R.-J.). — Dosage rapide du prégnandiol urinaire. Méthode convenant à l'examen clinique courant. — *Lancet G. B.*, 1948, 225, 89.

Sommerville (I.-F.), Gough (Nancy), Marrian (G.-F.). — Détermination de faibles quantités de prégnandiol dans l'urine humaine. — *J. of Endocrinology*, 1948, t. 5, 247 à 257.

Sommerville (I.-F.), Marrian (G.-F.). — Observations sur le métabolisme de la progestérone chez la femme. — *J. Endocrinol. G. B.*, 1949, 6, IX, 11-108381, C.N.R.S.

— Excretion urinaire de prégnandiol chez l'homme après administration de progestérone et de prégnandiol 3a, 20a. — *Biochem. J., G. B.*, 1950, 40, N° 3, 285-9, C.N.R.S. 12-105101.

Stover, Pratt. — *End.*, 1939, vol. 24, N° 1, p. 29-34.

— Progestion Studies Prégnandiol excretion. — *Endocrinology*, 24 janvier 1939, N° 1, 29-34.

Talbot (N.-B.), Berman (R.-A.), Mac Lachlan (E.-A.), Wolfe (J.-K.). — The colorimétric determination of neutral stéroids (hormones) in a 24 hours sample of human urine (prégnandiol) total alpha and beta alcoholic and non alcoholic 17 ketosteroids. — *J. Of. Clin. End.*, 1941, 1, 668-73. cmfhpcmfhpy

Talbot (N.-B.), Ryan (J.), Wolfe (J.-K.). — Enzmatic hydrolysis of urinary sodium prégnandiol glucuronide te to free prégnandiol. — *J. Biol. Chem.*, 1943, 151, 607.

Tollens (C.). — Der nachweis von glukuronsaü re oder glykuron saure nach B. Tollens in menschligen urine. — *Z. F. Physiol. Chem.*, 1908, 56, 115-116.

— Quantitative bestimung des glukuronsaure im urine mit der furfurol salzsaure distillation méthode. — *S. F. Physiol. Chem.*, 1909, 61, 95-11.

Torre (L.-D.), Pelosio (C.). — L'élimination urinaire du prégnandiol après introduction dans l'organisme de divers stéroïdes. — *Fisiol. Méd. Ital.*, 1947, 15, N° 387.

Vayssière (E.), Grébus (Ch.), Serment (H.) (Marseille). — Le dosage du prégnandiol urinaire. — *Rev. Française de Gyn. Obst.*, N° 12, 1951.

Venning (E.-H.). — Gravimetric méthod for the determination of sodium prégnandiol glycuronidate, an excretion

product. of progesterone. — *J. Biol. Chem.*, juillet 1937, vol. 119, N° 2, 473-480.

Venning (E.-H.), Browne (J.-S.-L.). — Isolation of a water soluble pregnandiol complex from human pregnancy urine. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1936, 34, 792-93.

— Urinary excretion of sodium pregnandiol glycuronidate in the menstrual cycle. — *Amer. J. of Physiol.*, 1937, 119, 417.

— Studies on corpus luteum function. The urinary excretion of sodium pregnandiol glucuronidate in the human menstrual cycle. — *End.*, 1937, 21, 711-721.

— A study of the metabolism of progesterone. — *Am. J. of. Physiol.*, 1938, 123, 209.

— A study of the metabolism of cristalline progesterone. — *End.*, 1940, 27, 707-720.

Venning (E.-H.), Henry (J.-S.), Browne (J.-S.-L.). — The measurement of a pregnandiol complex in human urine. — *Can. Méd. Ass. J.*, 1937, 36, 83.

Venning (E.-H.), Weil (P.-G.), Browne (J.-S.-L.). — Execution of sodium pregnandiol glucuronidate in the adrenogenital syndrome. — *J. of Biol. Chem.*, 1939, 128, CVII.

Watteville. — Le prégn. et son dosage dans les urines. — *G. et O.*, 1950, N° 2, t. 49, p. 155.

Watteville (H. de), Salinger (S.), Borth (R.). — Microfilm 151. Quelques principes réglant le dosage des hormones sexuelles. — *Brit. Méd. J.*, 1949, N° 4.623, 352 (6). II, 112696 x MF C.N.R.S.

Westphal (U.). — Uber die umwandlung des progesterone in pregnandiol bein kanichen. — *Z. F. Physiol. Chem.*, 1942, 273, 1, 12.

— Uber die reductive unwandlung des desoxycorticosterons zu pregnandiol in organismus des kaninchens. — *Z. F. Physiol. Chem.*, 1942, 273, 12, 23.

— Uber den nachweis von pregnandiol glukuronide imharn normaler frauen und Mannen. — *Z. F. Physiol. Chem.*, 1944, 281, 14, 24.

Wesphal (U.), Buxton (C.-L.). — Failure to recover glucuronidate of pregnandiol in monkeis rabbits and cats. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1939, 42, 749-750.

Zelenka (V.). — Le pregnandiol dans l'urine au cours du cycle normal et de la gravidité, dosé par la méthode chromatographique. — *Comptes rendus des séances de la Société de Biol.*, 1948, 142, 1.058.

TABLE DES MATIERES

PAGES

Généralités sur le prégnandiol 11

Nos résultats 31

Le prégnandiol dans le diagnostic de grossesse 35

Le prégnandiol dans les menaces d'avortement 44

Le prégnandiol dans les « dysgravidies » 64

Le prégnandiol dans le diagnostic de l'imminence de travail 72

Conclusions 80

Bibliographie 83